

# Síndrome de Regressão Caudal em ICSI: Relato de Caso e Revisão da Literatura

## *Caudal Regression Syndrome in ICSI: Case Report and Literature Review*

**Patrícia Diniz<sup>1</sup>, Marcelo Aguiar Costa Lima<sup>2,3</sup>, Cristina Werner<sup>1</sup>, Elyzabeth Avvad Portari<sup>4</sup>, Luiz Fernando Dale<sup>1</sup>, Sérgio Luiz Simões<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Medicina da Reprodução (CEMERJ)

<sup>2</sup> Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

<sup>3</sup> Laboratório de Malformações Congênitas, Departamento de

Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

<sup>4</sup> Departamento de Anatomia Patológica, Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ

Autor para correspondência:

Sérgio L Simões

Centro de Medicina da Reprodução (CEMERJ)

Rua Lauro Muller 116, Torre Rio Sul 12º andar - grupo 1202

Botafogo, Rio de Janeiro, Brasil

CEP 22290-160

Telefone: 21-2543-1355

Fax: 21-2542-1996

### ABSTRACT

*It has been suggested that there is an increased risk of congenital malformations in association with assisted reproduction techniques. We herein report a case of in utero diagnosis of caudal regression syndrome after intracytoplasmic sperm injection. The couple was referred for assisted reproduction due to advanced maternal age and pregnancy was achieved in the first cycle. Evaluation after 3 weeks showed single topic pregnancy. Ultra-sound scans performed at 19 and 21 weeks of gestation showed absence of sacral and lumbar segments, suggesting caudal regression syndrome. Necropsy revealed absence of thoracic and lumbosacral vertebrae, hypoplastic bladder and bilateral hydronephrosis.*

**Keywords:** *caudal regression syndrome, birth defect, ICSI, infertility*

### INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida (TRA) permitiu a casais inférteis alcançar a gravidez desejada. Nos casos de infertilidade masculina severa, a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) é uma estratégia eficiente, resultando em taxas de gestação comparáveis às obtidas com a utilização de outras metodologias. A associação entre TRA e aumento no risco de ocorrência de más-formações congênitas ainda é controversa, entretanto sugere-se que há um risco aumentado para certas más-formações, como defeitos de fechamento de tubo neural, anomalias cardiovasculares e defeitos urogenitais (Wennerholm et al., 2000; Hansen et al., 2002; Chen et al., 2004). Diversos parâmetros diferem os indivíduos normais dos pacientes tratados por TRA, incluindo a própria

Recebido em: 28/06/2005  
Avaliado e Aceito em: 14/07/2005

## Relato de Caso

infertilidade, a idade materna e a exposição a teratógenos (Van Steirteghem et al., 2002), e o aumento no risco pode ser consequência de outros fatores, como prenhez múltiplas ou fatores relacionados à infertilidade masculina (Bonde et al., 2002).

A síndrome de regressão caudal (SRC) é uma má-formação rara que resulta da perturbação no desenvolvimento normal do mesoderma caudal. O fenótipo clínico varia desde agenesia cociceana assintomática a agenesia espinhal severa, associada a más-formações urinárias e/ou digestórias. O mecanismo responsável pela síndrome ainda não é conhecido. O papel de fatores genéticos, teratógenos e anomalias vasculares no seu desencadeamento já foi sugerido e a doença tem sido associada a diabetes materno, com risco aumentado em até 200 vezes (Subtil et al., 1998). Recentemente, o relato de um caso de prenhez gemelar dizigótica em uma mulher diabética com apenas um dos fetos apresentando SRC (Assmakopoulos et al., 2004) sugere que a interação dos fatores que influenciam o desencadeamento da doença, assim como a contribuição de fatores genéticos e epigenéticos são bastante complexas. O diagnóstico ultra-sonográfico da SRC é possível entre a 11<sup>a</sup> e 23<sup>a</sup> semanas de gestação (revisado em González-Quintero et al., 2002), entretanto, na maioria dos casos, o diagnóstico é confirmado por volta da 20<sup>a</sup> semana. Neste trabalho apresentamos um caso de SRC diagnosticado entre a 19<sup>a</sup> e a 21<sup>a</sup> semana de gestação em um casal que realizou ICSI.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 40 anos de idade, sem histórico prévio de diabetes, e marido de 38 anos, indicados para TRA devido à idade materna avançada. O tratamento foi executado através de ICSI, de acordo com protocolo padrão. A avaliação dos ovócitos fertilizados em D2 revelou clivagem normal e os pré-embriões foram transferidos dois dias após a aspiração folicular. O exame ultra-sonográfico realizado após o resultado hormonal positivo revelou prenhez tópica única.

No ultra-som realizado na 19<sup>a</sup> semana de gestação, observou-se a ocorrência de útero gravídico fibromatoso apresentando feto único, em situação longitudinal, com apresentação cefálica, e movimentos restritos à cabeça, ao tórax e aos membros superiores. As extremidades inferiores mostravam-se fixas e fletidas, permanecendo

imóveis sob estimulação ativa. Ainda: ausência de segmentos vertebrais sacral e lombar e presença de formação cística de cerca de 25 mm de diâmetro localizada na região posterior da pelve fetal. Os rins não foram evidenciados, entretanto, imagens anecóicas esféricas com 8-10 mm de diâmetro estavam presentes, sugerindo hidronefrose. Outro exame ultra-sonográfico realizado após duas semanas confirmou os achados e revelou aumento na formação cística pélvica, que já apresentava 36 mm de diâmetro. O diagnóstico sugerido foi de síndrome de regressão caudal e a gestação foi interrompida na 26<sup>a</sup> semana. Ao nascimento, identificou-se feto do sexo feminino, com 22 cm de comprimento e peso de 860 g. As extremidades inferiores apresentavam-se flexionadas e fixas (frog-like position) (**Figura 1**). A necropsia revelou agenesia vertebral torácica e lombossacral, bexiga hipoplásica, hidroureteronefrose bilateral e hipoplasia pulmonar.



**Figura 1**

Vista frontal do feto, revelando a posição flexionada das extremidades inferiores (frog-like position)

### DISCUSSÃO

O desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida tem permitido que casais inférteis alcancem a gravidez. A fertilização in vitro (FIV) e, mais recentemente, a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) têm se mostrado efetivas como estratégias de tratamento, particularmente nos casos em que infertilidade masculina severa está associada. Há uma discussão recente sobre a influência da utilização de TRA na ocorrência de más-formações congênitas, entretanto os resultados observados na literatura ainda são controversos. Enquanto alguns autores não identificam associação entre a utiliza-

ção de TRA e a incidência de defeitos congênitos (Loft et al., 1999; Manning et al., 2000; Ericson e Kallen, 2001; Bonduelle et al., 2002; Zadori et al., 2003), outros sugerem um aumento no risco relativo, sendo as principais anomalias associadas os defeitos cardiovasculares e urogenitais, além de doenças associadas a “imprinting genômico” (Wennerholm et al., 2000; Hansen et al., 2002; Cox et al., 2002; Orstavik et al., 2003). Em um recente estudo envolvendo centros de reprodução assistida na Europa, foi evidenciado aumento significativo na ocorrência de má-formações congênitas após a utilização de TRA, entretanto os valores apresentam significância estatística apenas nos casos concebidos por ICSI (Bonduelle et al., 2005). O risco de ocorrência de má-formações congênitas associadas à utilização de ICSI pode ser dividido em dois grupos: os riscos inerentes à técnica, que incluem a introdução de substâncias exógenas e contaminantes no óvulo e o rompimento das fibras do fuso durante a introdução do espermatozóide, e os riscos independentes da metodologia, que podem ser representados pela possibilidade de fecundação com um espermatozóide geneticamente anômalo e a potencial incorporação de material mitocondrial do espermatozóide (Patrizio, 1995). Um tipo de má-formação congênita usualmente associada à utilização de ICSI é a hipospádia, tendo sido relatado um risco aumentado de três vezes em uma amostra de indivíduos concebidos por ICSI na Suécia (RR = 3,0, 95% IC 1,09-6,50, n = 1139) (Wennerholm et al., 2000). Recentemente, Kallen et al. (no prelo), em um estudo retrospectivo contabilizando a avaliação de mais de 16.000 nascimentos concebidos através de TRA, observaram risco significativo de duas vezes na ocorrência de hipospádia. Entretanto, estes dados devem ser avaliados com cautela, pois a subfertilidade masculina ou a ingestão de progesterona durante a fase lútea podem influenciar na ocorrência da anomalia. Recentemente, entretanto, uma metanálise utilizando dados de diversos trabalhos publicados e contabilizando mais de 5.300 crianças concebidas através de ICSI não encontrou associação significativa (Lie et al., no prelo). Já foi sugerido aumento na ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural (DTN) em associação a FIV (Chen et al., 2004), não havendo associação positiva com a utilização de ICSI

(Wennerholm et al., 2000). Entretanto, Zech et al. (2000) descreveram a ocorrência de DTN após injeção intracitoplasmática de espermátides. A síndrome de regressão caudal é uma rara má-formação severa, na qual o fenótipo clínico varia de atresia anal ou agenésia coccígea assintomática até casos de agenésia vertebral severa. Os mecanismos associados à doença ainda não foram esclarecidos, entretanto sugere-se que sua etiologia seja multifatorial, com um componente genético e um componente ambiental. O diagnóstico pré-natal da SRC pode ser realizado através de ultra-sonografia transvaginal a partir do final do primeiro trimestre de gestação, e o prognóstico irá variar de acordo com o grau de severidade da doença. Desta forma, os riscos devem ser informados ao casal e, apesar de não haver um consenso na literatura acerca da associação entre a utilização de TRA e a ocorrência de má-formações congênitas, a técnica de ICSI continua sendo considerada uma alternativa viável e aplicável nos casos de infertilidade masculina ou quando a utilização de outra metodologia não propiciou sucesso na obtenção de gravidez.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Heron Werner pela leitura crítica do manuscrito.

### RESUMO

Um aumento no risco de ocorrência de má-formações congênitas em associação à utilização de técnicas de reprodução assistida tem sido sugerido. Neste trabalho relatamos um caso de diagnóstico pré-natal de síndrome de regressão caudal. A gestação foi obtida a partir da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozóide. O casal foi indicado para reprodução assistida devido à idade materna avançada e a gravidez foi alcançada no primeiro ciclo. Avaliação após três semanas revelou prenhez tópica única. Ultra-sonografias realizadas nas semanas 19 e 21 de gestação revelaram ausência dos segmentos sacral e lombar, indicando síndrome de regressão caudal. Na necropsia foram observadas ausência das vértebras torácicas e lombossacrais, bexiga hipoplásica e hidroureteronefroze bilateral.

**Unitermos:** síndrome de regressão caudal, má-formação congênita, ICSI, infertilidade

## Relato de Caso

### REFERÊNCIAS

1. Assimakopoulos E., Athanasiadis A., Zafrakas M., Dragoumis K., Bontis J. Caudal regression syndrome and sirenomelia in only one twin in two diabetic pregnancies. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 31:151-3, 2004.
2. Bonduelle M., Liebaers I., Deketelaere V., Derde M.P., Camus M., Devroey P., Van Steirteghem A.C. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum. Reprod.*, 17:671-94, 2002.
3. Bondouelle M., Wennerholm U.B., Loft A., Tarlatzis B.C., Peters C., Henriët S., Mau C., Victorin-Cederquist A., Van Steirteghem A., Balaska A., Emberson J.R., Sutcliffe A.G. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum. Reprod.*, 20:413-9, 2005.
4. Chen C-P., Lin S-P., Hwu Y-M., Chang T-Y, Wang W. Prenatal identification of fetal overgrowth, abdominal wall defect and neural tube defect in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Prenat. Diag.*, 24:396-400, 2004.
5. Cox G.F., Burger J., Lip V., Ulrike A., Mau U.A., Sperling K., Wu B.L., Horsthemke B. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am. J. Hum. Genet.*, 71:162-4, 2002.
6. Ericsson A., Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum. Reprod.*, 16:504-9, 2001.
7. González-Quintero V.H., Tolaymat L., Martin D., Romaguera R.L., Rodríguez M.M., Izquierdo L.A. Sonographic diagnosis of caudal regression syndrome in the first trimester of pregnancy. *J. Ultra-sound Med.*, 21:1175-8, 2002.
8. Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.*, 346:725-30, 2002.
9. Lie R.T., Lyngstadaas A., Orstavick K.H., Bakketeig L.S., Jacobsen G., Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, no prelo (doi: 10.1093/ije/dyh363), 2005.
10. Loft A., Petersen K., Erb K., Mikkelsen A.L., Grinstead J., Hald F., Hindkjaer J., Nielsen K.M., Lundstrom P., Gabrielsen A., Lenz S., Hornes P., Ziebe S., Ejdrup H.B., Lindhard A., Zhou Y., Nyboe Andersen A. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum. Reprod.*, 14:2143-8, 1999.
11. Mannings M., Lissens W., Bonduelle M., Camus M., de Rijcke M., Liebaers I., Van Steirteghem A. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol. Hum. Reprod.*, 6:1049-53, 2000.
12. Orstavik K.H., Eiklid K., van der Hagen C.B., Spetalen S., Kierulf K., Skjedal O., Buiting K. Another case of imprinting in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am. J. Hum. Genet.*, 72:218-9, 2003.
13. Patrizio P. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): potential genetic concerns. *Hum. Reprod.*, 10:2520-3, 1995.
14. Subtil D., Cosson M., Houffin V., Vaast P., Valat A., Puech F. Early detection of caudal regression syndrome: specific interest and findings in three cases. *Eur. J. Obst. Gynecol. Rep. Biol.*, 80:109-12, 1998.
15. Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum. Reprod. Update*, 8:111-6, 2002.
16. Wennerholm U.-B., Bergh C., Hamberger L., Lundin K., Nilsson L., Wikland M., Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum. Reprod.*, 15:944-948, 2000.
17. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K.G., Olausson P.O. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, no prelo (doi: 10.1002/bdra.20107), 2005.
18. Zadori J., Kozinszky Z., Orvos H., Katona M., Kaali S.G., Pal A. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 20:131-2, 2003.
19. Zech H., Vanderzwalmen P., Prapas Y., Lejeune B., duba E., Schoysman R. *Congenital malformations after intracytoplasmic sperm injection of spermatids. Hum. Reprod.*, 15:969-71, 2000.