

ARTIGO ORIGINAL

Estudos citogenéticos em casais com abortamentos espontâneos recorrentes

Cytogenetic studies in couples with recurrent miscarriages

Marina de Oliveira e Souza¹, Juliana Capannacci¹, Maria Aparecida de Barros Agostinho², Elaine Sbroggio de Oliveira Rodini³.

Aprimorandas em Hematologia e Hemoterapia – Hemocentro – Unesp-Botucatu¹, Bióloga, responsável técnico do Laboratório de Genética – Unesp-Bauru², Professora Assistente Doutor, Departamento de Ciências Biológicas – Unesp-Bauru³.

Resumo Foram estudados, sob o aspecto citogenético, os cariótipos de sangue periférico de 100 casais com história de abortamentos espontâneos recorrentes, para se investigar a presença de rearranjos cromossômicos. Os resultados mostraram que a frequência total de alterações cromossômicas foi, aproximadamente, 5%, envolvendo translocações equilibradas e inversões. As idades maternas e paternas variaram de 18 a 44 anos e de 18 a 50 anos, respectivamente. A idade gestacional mais freqüente na qual ocorreu a perda fetal foi em torno da 10^a semana.

Palavras-chave Abortamento espontâneo recorrente, Cariótipo, Translocações equilibradas, Inversões, Alterações citogenéticas, Aconselhamento genético.

Abstract We studied the karyotype of 100 couples that presented recurrent miscarriages, to detect chromosomal rearrangements. Our data showed that the overall frequency of alterations was about 5%, involving balanced translocations and inversions. The maternal and paternal ages ranged from 18 to 44 and 18 to 50 years old, respectively. Around the 10th week, most of gestational losses had occurred

Keywords Miscarriages, Karyotype, Balanced translocation, Inversions, Cytogenetic alterations, Genetic counseling.

Introdução

A etiologia da perda fetal recorrente é multifatorial e, na maioria dos casos, não é completamente esclarecida. As causas principais referem-se à incompatibilidade imunológica materno-fetal¹, alterações da morfologia uterina², prejuízo da função placentária³, trombofilia materna⁴ e rearranjos cromossômicos nos gametas paternos ou maternos^{5,6,7}. Estes têm importância parti-

cular, uma vez que podem levar ao nascimento de criança portadora de malformações. Os gametas que apresentam alterações estruturais originam-se, na maioria das vezes, de translocações cromossômicas equilibradas presentes na mãe ou no pai^{8,9}.

Os fatores genéticos são considerados como os mais relevantes na natureza da perda fetal espontânea. Estudos revelam que 50 a 60% dos conceitos de primeiro trimestre abortados natural-

Tabela 1. Frequência de rearranjos cromossômicos parentais entre casais com dois ou mais abortos espontâneos.

Autores	Casais com rearranjos
Kim <i>et al.</i>	4/16
Schmidt <i>et al.</i>	4/39
Stenchever <i>et al.</i>	7/28
Byrd <i>et al.</i>	6/55
Mennuti <i>et al.</i>	5/34
Kajii e Ferrier	2/73
Luthy e Karp	4/36
Simpson <i>et al.</i>	3/65
Total	35/346 (9,0%)

mente, apresentam alterações cromossômicas e cerca de 5 a 10% dos casais com fracassos reprodutivos apresentam, em pelo menos um cônjuge, translocações equilibradas e/ou inversões. A Tabela 1 mostra os achados citogenéticos em casais com perda fetal recorrente relatados a partir de uma revisão sobre esse tema¹⁰.

Em relação à origem materna ou paterna dos rearranjos cromossômicos associada à recorrência dos abortamentos espontâneos, os relatos diferem. Alguns atribuem ao pai portador a maior frequência de perdas reprodutivas, enquanto outros discordam e apontam a origem materna¹¹.

Considerando-se a importância de se investigar os cariótipos dos casais envolvidos com a perda fetal espontânea recorrente, elaborou-se o presente trabalho que teve como objetivo o estudo citogenético de 100 casais com história de pelo menos dois abortos consecutivos, para se detectar a frequência de rearranjos cromossômicos e avaliar sua importância na perda reprodutiva.

Casuística e Método

Foram analisados, utilizando-se as técnicas de bandamento G¹², os cariótipos de sangue periférico de 100 casais com história de pelo menos dois abortamentos espontâneos consecutivos em primeiro trimestre de gestação. Eles haviam sido encaminhados por ginecologistas e obstetras para investigação citogenética, uma vez que a etiologia dos seus abortamentos não estava esclarecida. Foram descartadas doenças crônicas e infecciosas, bem como alterações morfológicas do aparelho reprodutor da mãe. Os produtos dos abortamentos espontâneos não haviam sido encaminhados para estudo citogenético, mas apenas para análise anátomo-patológica, sendo descartadas doenças placentárias do tipo molas hidatiformes.

Todos os casais, após o estudo citogenético, foram submetidos ao aconselhamento genético para receberem orientações pertinentes.

Resultados

Os casais envolvidos no presente estudo apresentaram um

total de 235 gestações; 209 resultaram em abortamentos espontâneos (88,8%). Entre as gestações a termo nasceram 26 crianças normais (11%) e um natimorto (0,42%). A maioria das perdas fetais ocorreu no primeiro trimestre de gestação (Tabela 1).

O estudo citogenético revelou 5 casos de alterações cromossômicas (3 translocações equilibradas e 2 inversões) e 9 casos de polimorfismos em 14 casais (Tabela 2).

As idades maternas e paternas variaram de 18 a 44 anos (29,75±1,72) e de 18 a 50 anos (32,56±3,28), respectivamente. As perdas fetais ocorreram mais frequentemente, em torno da décima semana de gestação.

Discussão

A frequência de rearranjos cromossômicos estruturais (translocações e inversões) observada no presente estudo foi de 5%, semelhante às descritas na literatura^{13,2,14,15}.

Embora as translocações equilibradas sejam mais frequentemente relatadas, as inversões também desempenham um papel importante na perda fetal¹⁶.

A frequência de polimorfismos na presente casuística mostrou-se elevada em relação à população geral, mas não se pode relacioná-los à ocorrência da perda fetal enquanto outros estudos direcionados não forem realizados. Não se observou na literatura nenhuma informação associando polimorfismos à perda fetal.

Durante a consulta em que foi aplicado o aconselhamento genético, 90% dos casais afirmaram que, apesar de terem sofrido dois ou mais abortamentos espontâneos consecutivos, ainda tentavam novas possibilidades de reprodução, mesmo sem terem conhecimento da etiologia do abortamento. Um dos casais (III), após dois abortamentos, deu à luz uma criança portadora de malformações, cujo cariótipo apresentava a translocação não equilibrada: 46,XX der(4)t(1;4)(q41;q34), herdada do pai (vide Tabela 2).

A indicação do estudo citogenético em casais com história de abortamentos espontâneos recorrentes, portanto, é importante para se esclarecer a etiologia da perda fetal e prevenir a malformação congênita.

Tabela 1. História reprodutiva dos casais estudados.

	Número de casais		
	Dois abortos	Três ou mais	Total
Perdas no 1º trimestre de gestação	46	28	74
Perdas no 2º trimestre de gestação	18	8	26
Total	64	36	100

Tabela 2. Achados citogenéticos do presente estudo.

Paciente	Cariótipo	Tipo de Alteração
I	46,XX,t(14;21)(q10;q10)	Translocação Equilibrada
II	45,XX,-13,-14,der(13;14)(q10;q10)	Translocação Equilibrada
III	46,XY,t(1;4)(q41;q34)	Translocação Equilibrada
IV	46,XX,inv(9)(p11;q12)	Inversão
V	46,XY,inv(9)(p11;q12)	Inversão
VI, VII e VIII	46,XX,9qh+	Polimorfismo
IX, X e XI	46,XY,9qh+	Polimorfismo
XII	46,XX,22ps+	Polimorfismo
Total		14

Referências bibliográficas

- 1- Yamada H, Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Kish R, et al. Decrease in a specific killer cell immunoglobulin – like receptor on peripheral natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology. *Am. J. Reprod. Immunol* 2004;51(3):241-7.
- 2- Maione S, Lamberti L, Alovisei C, Armellino F. Retrospective study of couples with a history of recurrent spontaneous abortion. *Acta Eur Fertil* 1995 May-Jun; 26(3):95-100.
- 3- Torry DS; Hinrichs M, Torry RJ. Alterações vasculares na placenta levando ao aborto relacionados ao receptor no fator de crescimento placentário (PIGF). *Am J Reprod Immuno* 2004; 51(4):257-68.
- 4- Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart RT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a meta analysis. *Arch Intern Med.* 2004; 164(5):558-63.
- 5- Duzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. *Acta Obstet. Gynecol Scand* 2003 Jan; 82(1):53-6.
- 6- Liu JY, Wang XR, Zeng XL, Zhang CS, Hao S, Song YC. Molecular cytogenetic characterization of a familial balanced reciprocal translocation t(11;18)(q13.3;q23) associated with pregnancy wastage. *Cytocenet Genome Res* 2003; 103(1-2):8-13.
- 7- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81(2):364-73.
- 8- Philipp T, Phillip K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18(8):1724-32.
- 9- Tho PT, Byrd JR, McDonogh PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979; 32:389-95.
- 10- Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, Ober C. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989;51:811-4.
- 11- Badovinac AR, Tomljanovi AB, Evi NS, Kapovi M, Vlasteli I, Randi L. Chromosome studies in patients with defective reproductive success. *Am J Reprod Immun* 2000; 44(5):279-283.
- 12- Scheres JMC. Human chromosome banding. *Lancet* 1972;1:849.
- 13- Shaffer LG, Spikes AS, Macha M, Dunn R. et al. Identification of a subtle chromosomal translocation in a family with recurrent miscarriages and a child with multiple congenital anomalies. *J Reprod Med* 1996; 41(5):367-371.
- 14- Yamada H, . (2001) Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(2):121-9.
- 15- Reindollar RH, (2000) Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 27(3):541-54.

Correspondência

Marina de Oliveira e Souza

Faculdade de Ciências, Departamento de Ciências Biológicas, Unesp

Av. Luiz Edmundo Carrijo Coube, S/N, Vargem Limpa, 17033-360, Bauru-SP.

Fone: (14)3103-6078/3103-6048

email:elaine@fc.unesp.br
