

**ABORTAMENTO ESPONTÂNEO DE REPETIÇÃO EM PACIENTE
PORTADORA DE TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA BALANCEADA**
RECURRENT MISCARRIAGE IN A BALANCED CHROMOSOMAL TRANSLOCATION CARRIER

José Ricardo Magliocco Ceroni¹, Marta Wey Vieira², Júlio Boschin Filho³, Débora Aparecida Rodrigues³

RESUMO

O relato descreve uma paciente portadora de translocação cromossômica balanceada. Apresenta história de três abortamentos consecutivos, sendo os dois primeiros na décima semana de gestação e o terceiro na oitava. Os fatos motivaram o casal a procurar o Serviço de Ginecologia/Obstetrícia na Unidade Básica de Saúde, de onde vêm referidos para o Ambulatório de Genética. O cariótipo revela que a paciente é portadora de translocação cromossômica balanceada, apresentando cariótipo 46,XX,t(1;16)(p36;q22), enquanto o do parceiro é normal 46,XY. A alteração cromossômica está relacionada com o quadro de abortamento espontâneo precoce bem como o risco de nascimento de criança com malformações múltiplas. Há recomendação de aconselhamento genético e reprodução assistida caso haja desejo de novas gestações.

Descritores: aborto habitual; aborto espontâneo; translocação genética; aconselhamento genético.

ABSTRACT

This case report describes a 30-year-old female patient, carrier of a balanced chromosomal translocation. The patient has a past of three consecutive abortions, the first two losses during the tenth week of pregnancy and the third during the eighth week. This situation motivated the couple to seek the obstetrics & gynecologic professional at the Basic Health Care Unit, who referred them to the Genetic ambulatory care. Karyotype reveals the female patient carries a balanced chromosomal translocation, being 46,XX,t(1;16)(p36;q22), while her partner is normal 46,XY. Such chromosomal abnormality is largely linked with recurrent miscarriage in early pregnancy and the risk of birth of an abnormal child, therefore it is recommended genetic counseling and assisted reproduction if another pregnancy is desired.

Key-words: habitual abortion; spontaneous abortion; genetic translocation; genetic counseling.

INTRODUÇÃO

Abortamento é definido como a interrupção da gravidez antes de atingida a viabilidade do conceito. Pode ser classificado quanto à idade gestacional, à clínica, à motivação e a causas especiais.¹

O abortamento espontâneo de repetição (AER) é definido como duas ou mais perdas consecutivas em idades gestacionais inferiores a 20-24 semanas.² Dentre suas causas, são relevantes alterações cromossômicas, mecanismos autoimunes, fatores endócrinos, trombofílicos, uterinos, infecciosos, ambientais, emocionais e insuficiência istmocervical.¹

A prevalência de alterações cromossômicas em casais com AER é variável na literatura. Entretanto, sua ocorrência é estimada em até 15% em pelo menos um dos cônjuges.

Representa uma área difícil e frustrante da medicina reprodutiva, pois afeta de 1% - 5% dos casais que tentam ter filhos e, em aproximadamente metade dos casos, não se determina fator causal.³⁻⁶

As alterações cromossômicas de etiologia relevante para AER podem ser numéricas, com perda ou acréscimo de um ou mais cromossomos; ou estruturais, resultantes de quebras cromossômicas envolvendo um ou mais cromossomos, resultando em rearranjos.⁷

Os rearranjos estruturais podem ocorrer espontaneamente, em baixa frequência, ou induzidos por agentes clastogênicos, como radiação ionizante, fármacos e infecções virais. São classificados em balanceados e não balanceados.⁷

Nos rearranjos não balanceados, o complemento cromossômico contém material cromossômico adicional ou ausente, resultando, geralmente, em alterações fenotípicas. Deleções, deficiências, cromossomos em anel, isocromossomos e cromossomos dicêntricos são exemplos de alterações estruturais não balanceadas.⁷

Nos rearranjos balanceados o complemento cromossômico está completo, e nestes o fenótipo é usualmente normal, já que não há perda ou ganho de material genético, embora haja uma configuração diferente. Seus portadores tendem a produzir gametas desbalanceados. Inversões, inserções, translocações recíprocas e não recíprocas são exemplos de alterações estruturais balanceadas.⁷

O presente caso trata de casal fenotipicamente normal com história de AER e presença de translocação balanceada entre os cromossomos 1 e 16 materna.

A implicação de rearranjos cromossômicos balanceados na gestação é importante fonte de preocupação médico-social. Estima-se que 68% das gestantes desconhecem as predisposições genéticas que propiciam o nascimento de crianças portadoras de afecções genéticas, sendo de grande importância para estes, com antecedentes familiares, aconselhamento genético.⁸

RELATO DE CASO

Pacientes, sexo feminino, 30 anos e sexo masculino, 45 anos. Foram referidos ao nosso Serviço de Genética Clínica pelo ginecologista/obstetra da UBS devido à queixa de abortamento de repetição no primeiro trimestre gestacional e dificuldade para engravidar. A paciente relatou três gestações, sendo todas com o presente parceiro e resultaram em abortos, (3G0P3A).

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 4, p. 133 - 135, 2013

1. Acadêmico do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professora do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

3. Professor(a) do Depto. de Morfologia e Patologia - FCMS/PUC-SP

Recebido em 11/4/2013. Aceito para publicação em 20/8/2013.

Contato: j.ricardomc@hotmail.com

Na primeira gestação apresentou sangramento intenso por volta da 10ª semana e o exame ultrassonográfico indicou aborto retido. Um ano depois, na segunda gestação que evoluiu de forma semelhante, houve hemorragia intensa na 10ª semana e, assim como no primeiro caso, foi realizada a curetagem.

Dois anos após o segundo abortamento apresentou, com 8 semanas e 6/7 de gestação pela data da última menstruação, sangramento ativo de pequena quantidade. Na ultrassonografia transvaginal foi encontrado útero em anteversoflexão com 6,4 x 3,8 x 3,4 cm e conteúdo heterogêneo localizado em fundo com diâmetro médio de 1,9 cm; sendo o aspecto ecográfico compatível com restos ovulares.

Em relação aos exames laboratoriais foram obtidos tipagem sanguínea O +, Coombs indireto negativo, VDRL negativos e HIV 1 e 2 negativos. Sendo assim, com hipótese diagnóstica de aborto retido foi indicada curetagem e análise anatomopatológica, que evidenciou vários fragmentos que mediam 5,0 x 3,5 x 2,0 cm, constituídos por tecido firme ora

acastanhado ora vinhoso. O exame microscópico evidenciou vilosidades coriais com edema no corio ao lado de fragmentos de decídua com focos de necrose e exsudação neutrofilica. Não houve indícios de malignidade aos múltiplos cortes histológicos examinados. O diagnóstico foi compatível com: curetagem uterina com restos ovulares.

Após medidas de suporte, a paciente recebeu alta. Desde então, relata não ter tido outras gestações com uso irregular de preservativo como método contraceptivo, apesar de manifesto desejo de engravidar novamente.

O ginecologista/obstetra da UBS solicitou cariótipo de ambos e referiu o casal para o Ambulatório de Genética Clínica do nosso Serviço para Aconselhamento Genético devido à análise citogenética que revelou os cariótipos: 46,XX, t(1;16)(p36;q22) [15] e 46,XY. É aconselhável que nos casais com história de AER sua constituição cromossômica seja analisada. Na investigação de antecedentes familiares foi elaborado o heredograma da família (Figura 1).

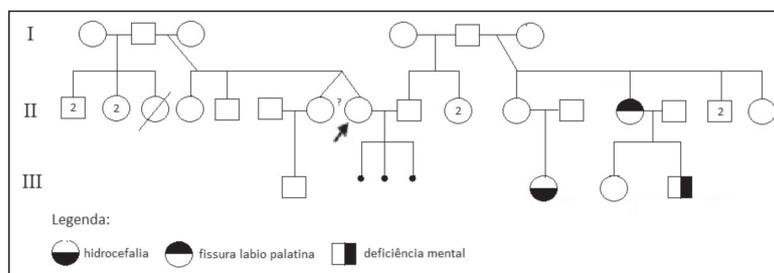


Figura 1. Heredograma da família

No aconselhamento genético do casal foram investigados os antecedentes familiares apresentados no heredograma da figura 1. O achado citogenético de M.A.B seria o provável responsável pelos abortos recorrentes por originar gametas não equilibrados, sendo motivo de complicação para futuras gestações. Foi sugerido realização de diagnóstico citogenético pré-implantacional através do sistema público de saúde no caso de futura gestação. Informações estas contra referenciadas ao médico ginecologista/obstetra da UBS em relatório genético-clínico.

DISCUSSÃO

O aperfeiçoamento das técnicas de bandamento de cromossomos permitiu o diagnóstico de alterações citogenéticas cromossômicas sutis, principais responsáveis pelos abortos espontâneos recorrentes.

Rearranjos cromossômicos balanceados têm sido encontrados com maior frequência em casais com AER que na população em geral.¹¹

Cerca de 80% dos abortamentos ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação¹² (precoces) e após este período são classificados em tardios. Quanto mais precoce a perda, maior a chance de alteração cromossômica.¹³

Todos os produtos de abortamento espontâneo deveriam ser submetidos à análise citogenética quando possível, assim como os casais com AER deveriam ser submetidos à análise do cariótipo em células sanguíneas periféricas.

Mendez *et al.*⁸ selecionaram 75 casais com história de dois ou mais abortos espontâneos ou perdas gestacionais; em dez casos havia alteração cromossômica.

A translocação balanceada foi a alteração cromossômica mais frequente, sendo encontrada em cinco destes dez casos.

Silva *et al.*¹⁵ avaliaram o cariótipo de 24 casais devido à história de pelo menos dois abortamentos espontâneos em primeiro trimestre de gestação, totalizando 49 abortos ocorridos principalmente entre 6 - 8 semanas de gestação. Foram encontradas translocações balanceadas em quatro (1/6) dos casais.

Em relação à sua fisiopatologia, nos casos de translocação equilibrada em um dos membros do casal, pode ocorrer desde dificuldades na meiose até bloqueio da gametogênese ou formação de gametas não equilibrados.¹⁷⁻²² As translocações equilibradas podem interferir no pareamento ou disjunção dos cromossomos na meiose, formando gametas não equilibrados, sendo consideradas como um dos mecanismos de infertilidade.²³⁻²⁵

A ocorrência de maior frequência de alterações cromossômicas em mulheres com história de abortos repetidos pode estar relacionada ao fato de que somente um óvulo amadurece a cada mês e, se este for um gameta não equilibrado, após a fertilização produzirá um zigoto cromossomicamente alterado. Por outro lado, os espermatozoides são lançados aos milhões a cada ejaculação, sofrendo um processo seletivo, e gametas não equilibrados dificilmente fertilizarão o óvulo.²⁶ Homens com translocação cromossômica têm fertilidade reduzida, razão pela qual mulheres com anormalidades cromossômicas são um achado mais comum em casais com AER.²⁷ No presente relato de caso, a alteração cromossômica pesquisada no casal através de cariótipo foi encontrada na paciente do sexo feminino, sendo o parceiro masculino normal, o que está de acordo com a literatura.^{6, 8, 11, 16, 17, 27}

Ainda durante o processo de aconselhamento genético nos casais com alterações cromossômicas é importante a indicação de diagnóstico pré-natal, por corio ou amniocentese, caso o casal opte por novas tentativas gestacionais. Além disso, deve-se informar a possibilidade de uma reprodução assistida acompanhada pelo diagnóstico genético pré-implantacional, com seleção de embriões não portadores de anomalias cromossômicas antes de sua implantação.⁹ Através desta técnica tem sido observada redução significativa na taxa de abortamento espontâneo de 85% para 33%.²⁸

Há na literatura relatos de casos onde alterações cromossômicas estão presentes seguindo determinado padrão familiar.^{10,29,30} Assim, outro fator importante no aconselhamento genético é a necessidade de estender a investigação de cariótipo para a irmandade dos portadores das alterações cromossômicas balanceadas, em risco de apresentarem a mesma alteração herdada de um dos genitores. No aconselhamento genético do presente relato foi proposto ao casal que buscasse a alternativa de reprodução assistida através do sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

- Moron AF, Camaro L, Kulay Júnior L. *Obstetrícia*. São Paulo: Manole; 2011.
- Bricker L, Farqujarson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod*. 2002;17(5):1345-50.
- Keunout KR. Pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):913-21.
- Lejeune V. Early recurrent spontaneous abortion: how to take care in 2006? *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(10):927-37.
- Stephenson MD. Management of recurrent early pregnancy loss. *J Reprod Med*. 2006;51(4):303-10.
- Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod*. 2006;21(4):1076-82.
- Nussbaum RL, Mcinnes RR, Williard HF. *Thompson & Thompson genética médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- Mendez HMM, Paskulin GA, Cheffe MR, Scanavio MT. Estudo citogenético de 75 casais com abortos recorrentes. *Rev AMRIGS*. 1989;33(4):300-4.
- Benute GRG, Quayle J, Armbruster E, Miyadahira S, Zugaib M. A compreensão de informações por gestantes durante o aconselhamento genético. *Rev Ginecol Obstet*. 2002;11(2):103-9.
- Goel H, Phadke R. Reciprocal balanced translocation: infertility and recurrent spontaneous abortions in a family. *Andrologia*. 2011;43:75-7.
- JIANG J, FU MU, WANG D. Cytogenetic analysis in 61 couples with spontaneous abortions *Chin Med J*. 2001;114(2):200-1.
- Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):240-6.
- Brown S. Miscarriage and its associations. *Semin Reprod Med*. 2008;26(5):391-400.
- Hsu L. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, editor. *Genetic disorders and the fetus*. 4th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University; 1998. p. 179.
- Silva AE, Migliori IK, Jorge YC, Santos JR. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. *Arq Ciênc Saúde*. 2007;14(4):211-5.
- Stoll C. Cytogenetic findings in 122 couples with recurrent abortions. *Hum Genet*. 1981;57:101-3.
- Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil*. 1990;35:266-70.
- McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutat Res*. 1997;396:129-40.
- Wikins-Haug LE, Rein MS, Hornstein MD. Oligospermic men: the role of karyotype analysis prior to intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1997;67:612-4.
- Lawler AM, Gearhart JD. Genetic counseling for patients who will be undergoing treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 1998;70:412-3.
- Kuo PL. Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2002;78:423-3.
- Gekas J, Meens R, Gondry J, Mathieu M, Thepot F. Value of karyotyping women patients of couples referred for sterility. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31:66-9.
- Martin RH, Spriggs EL. Sperm chromosome complements in a man heterozygous for a reciprocal translocation 46XY,t(9;13)(q21.1;q21.2) and a review of the literature. *Clin Genet*. 1995;47:42-6.
- Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Hum Reprod*. 1996;11:2359-70.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction*. 2003;126(1):13-25.
- Opitz JM, Shapiro SS, Uehling DT. Genetic causes and workup of male and female infertility. *Postgrad. Med*. 1979;65:247.
- Pal S, Ma SO, Norhasimah M, Suhaida MA, Siti Mariam I, Anjathil R, et al. Chromosomal abnormalities and reproductive outcome in Malaysian couples with miscarriages. *Singapore Med J*. 2009;50(10):1008.
- Scriven PN, Flinter FA, Khalaf Y, Lashwood A, Ogilvie CM. Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study. *Eur J Human Genet*. 2013. doi: 10.1038/ejhg.2013.9.
- Liu JY, Wang XR, Zeng CS, Zhang CS, Hao S, Song YC. Molecular cytogenetic characterization of a familial balanced reciprocal translocation. *Cytogenet Genome Res*. 2003;103:8-13.
- Ozku Y, Dundar M. A family with two different chromosomal translocations. *Ann Genet*. 2002;45:185-7.