
ABORTAMENTOS

EM PACIENTE

COM CARIÓTIPO

46,XY t(1;20) (q25q12):

RELATO DE CASO*

DOUGLAS DANTAS RODRIGUES, DAMIANA MIRIAN DA CRUZ E CUNHA, CRISTIANO LUIZ RIBEIRO, NÍCOLAS GUSTAVO MATIAS DE OLIVEIRA, LILIAN DE SOUZA TEODORO, LYSA BERNARDES MINASI, APARECIDO DIVINO DA CRUZ, CLÁUDIO CARLOS DA SILVA

Resumo: este trabalho deve como objetivo relatar o caso de um paciente que foi encaminhado para realização do cariótipo com relato de aborto de repetição. O cariótipo revelou uma translocação balanceada entre o cromossomo 1 e o cromossomo 20. Esse é o primeiro relato desta translocação em casos de abortos de repetições.

Palavras-chave: Abortos. Translocação. Citogenética. Cariótipo.

Abortamento é definido como a perda espontânea do embrião ou feto antes da 20^a-22^a semana de gravidez. Ele é considerado precoce quando a perda ocorre antes da 12^a semana de gestação e tardia se acontecer entre a 13^a e a 22^a semana (NEME *et al.*, 2005; MALUF *et al.*, 2011).

O aborto espontâneo é a complicação mais comumente encontrada na gravidez, chegando a afetar 15 a 20% das gestações. Muitos casais apresentam mais de um episódio de aborto, o que caracteriza o aborto de repetição (MORAES *et al.*, 2005).

Aborto de repetição é definido como a perda de três ou mais gestações, consecutiva ou não, que ocorram antes da viabilidade fetal, ou seja, menos de 24 semanas. Os abortos de repetições têm sido relatados em aproximadamente 2% dos casais e é um problema frustrante e de difícil solução, tanto para os pacientes como para os médicos (MALUF *et al.*, 2011; KISS *et al.*, 2009).

Abortamento é considerado um problema multifatorial, sendo que 50% dos casos são de etiologia indefinida. As principais causas de aborto de repetição

são fatores endócrinos, mecanismos autoimunes, fatores ambientais, emocionais e alterações cromossômicas, sendo essa a principal causa de aborto, respondendo por cerca de 50% dos casos. Nas alterações cromossômicas, as mais comumente relacionadas ao aborto são as trissomias, poliploidias e as translocações (VIEIRA; FERRARI, 2011; MALUF *et al.*, 2011).

Translocação é definido como a troca de material genético entre cromossomos não homólogos. Ela é definida como balanceada quando há uma quebra em dois cromossomos diferentes seguido da troca dessas partes quebradas. Sendo assim o indivíduo apresenta dois cromossomos derivados, mas não terá perda de material genético (JORDE *et al.*, 2004).

As translocações podem ocorrer de forma espontânea ou por agentes clastogênicos, como fármacos, infecções virais, radiações ionizantes entre outras causas. Elas são classificadas em balanceadas e não balanceadas. Nas translocação balanceadas, o portador não apresenta nenhum fenótipo, pois não há perda de material genético (NUSSBAUM; MCINNES; WILLIARD, 2008).

Estima-se que cerca 0,17% da população apresenta algum tipo de translocação balanceada, ou seja, 1 a cada 625 indivíduos apresentam esse tipo de alterações. Em casais com histórico de aborto de repetição esse número é maior, sendo que a incidência desse tipo de alterações nesses casais pode chegar a 5%. Em indivíduos que carregam uma translocação balanceada o risco de apresentar infertilidade, abortos e nascidos vivos com anomalias genéticas são maiores por causa da segregação desbalanceada dos gametas. O risco de aborto é de 25-50% (MALUF *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2011).

A incidência de aberrações cromossômicas em casais com histórico de aborto de repetição é maior nas mulheres do que nos homens. Isso se dá pelo fato de que nos homens as alterações cromossômicas estão associadas à baixa concentração seminal e o que normalmente leva a infertilidade (MALUF *et al.*, 2011).

Em casos de aborto de repetição é recomendada a realização do cariótipo do casal, além do aconselhamento genético para compreensão do risco de recorrência e significado dos resultados. Em caso de algum membro do casal apresentar alguma alteração no cariótipo, é necessário explicações sobre opções para esses casais, como por exemplo, o uso de diagnóstico de pré-implantação ou adoção (GONÇALVES, 2013).

O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de um casal fenotipicamente normal com histórico de aborto de repetição, onde o cariótipo, no homem, apresentava uma translocação balanceada entre o cromossomo 1 e cromossomo 20.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 29 anos foi encaminhado pelo médico assistente ao Núcleo de Pesquisas Replicon – Departamento de Biologia - Pontifícia Universidade Católica de Goiás em parceria com LaGene - Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular vinculado ao LACEN – Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás para realização de teste genético devido à queixa de abortos repetitivos na esposa.

Foi realizada a coleta de material biológico para realização do cariótipo seguindo a técnica de Moorhead *et al.* (1960) com algumas modificações como segue abaixo:

- foi coletado 5 ml do paciente por punção venosa, utilizando-se de seringas e agulhas descartáveis contendo heparina sódica (Hemofol®, 5000UI/ml);
- foi adicionado 1 ml de sangue num frasco contendo 4 ml de meio RPMI 1640 enriquecido com L-glutamina e com 1 ml de soro fetal bovino e 100µl de fito-hemaglutinina;
- as culturas foram mantidas em estufa a 37°C por 48h;
- após o tempo de cultivo foram adicionados 75µl de colchicina por 30 min;
- após o termino do cultivo, o material da cultura foi centrifugado por 10 min a 1000 RPM para retirada do sobrenadante;
- foi adicionado 10 ml de uma solução hipotônica (KCL 0,075 M) pré-aquecida a 37°C e foi levado a estufa a 37°C por 35 min;
- após o tempo de hipotonização foi realizado um choque térmico, acrescentando 3 ml de fixador Carnoy (metanol: ácido acético, 3:1) gelado e foi aguardado 10 min em temperatura ambiente;
- o material foi centrifugado por 10 min a 1000 RPM e o sobrenadante foi retirado;
- foi adicionado 10 ml de solução Carnoy e o material foi mais uma vez centrifugado por 10 min a 1000 RPM. Esse procedimento foi realizado até que o sobrenadante se apresentasse límpido e transparente;
- foi preparado às lâminas por gotejamento;

Após o termino das culturas, foi realizado o bandeamento utilizando a técnica bandas GTG conforme a metodologia definida por Dretz & Shaw (1971).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do cariótipo do paciente revelou uma translocação balanceada entre o cromossomo 1 e o cromossomo 20 (figura 1 - A). O laudo foi liberado como sendo 46, XY, t(1;20)(q25q12) (figura 1 - B).

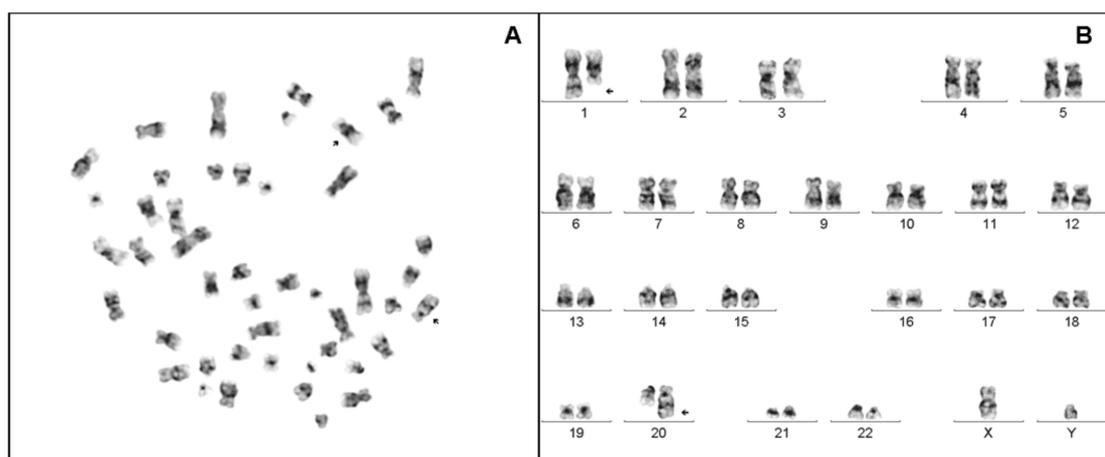


Figura 1: Análise de cariótipo

Legenda: Em (A) metáfase e (B) pareamento cromossômico do indivíduo com indicação clínica de aborto de repetição que apresentou o cariótipo 46, XY, t(1;20)(q25q12)

Nota: Imagens cedidas pelo laboratório LaGene – Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular – Lacen – Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cyneiros - SES – Secretaria da Saúde do Estado de Goiás

Translocação recíproca é a anormalidade cromossômica mais comumente encontrada, apresentando uma frequência de 1 em 625 pessoas (DUTTA; PONNALA; DALAL, 2013).

A maioria dessas translocações não apresenta nenhum fenótipo no portador, porém ela pode trazer problemas reprodutivos como abortos de repetições, infertilidade e filhos com anormalidades congênitas (OGILVIE; SCRIVEN, 2002).

Aproximadamente 80% dos abortos ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação. Quando mais precoce for a perda, maior a probabilidade de que a causa seja por algum tipo de alteração cromossômica (CERONI *et al.*, 2013).

A prevalência de translocação balanceada em casais com abortos repetitivos e bastante variado, indo de 0-31%. Os motivos dessa variação ainda não está bem esclarecida (ASGARI *et al.*, 2011).

A translocação balanceada pode levar a uma dificuldade na meiose, além de bloquear a gametogênese ou levar a formação de gametas desbalanceados, o que é considerado um dos mecanismos da infertilidade (CERONI *et al.*, 2013).

Vários estudos mostram que casais que apresentam algum tipo de translocação balanceada têm 80% de chance de que ocorra o aborto espontâneo. Somente 4-6% das grávidas apresentam algum feto com alguma anormalidade cromossômica não balanceada (DUTTA; PONNALA; DALAL, 2013).

Em estudo realizado com 75 casais com histórico de dois ou mais abortos foi encontrado 10 casais com alterações cromossômicas, sendo que alteração mais comum foi a translocação balanceada (CERONI *et al.*, 2013).

Em outro estudo realizado com 24 casais que apresentaram 2 ou mais abortos foi encontrado uma prevalência de 17% de translocação balanceada, sendo que as translocações encontradas foram 46,XY,t(8;13)(q22q22); 46,XY,t(4;5)(q25;q33); 46,XX,t(11;14)(p10;q10) e 46,XY,t(10;13)(p10;q10) (SILVA *et al.*, 2007).

Carps e cols (2004) avaliaram 916 casais com caso de aborto recorrente e encontram 31 casos de translocação balanceada nas mães e 21 casos de translocação balanceada nos pais, além de 21 casos que apresentavam alterações numéricas em mosaicos.

É extremamente recomendado que em casais que apresentam algum tipo de alteração no cariótipo seja encaminhado para o aconselhamento genético para que sejam discutidas possibilidades para reprodução desses casais, tais como reprodução assistida acompanhada pelo diagnóstico de pré-implantação ou a adoção (SCRIVEN *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

As alterações cromossômicas têm uma importante contribuição nos problemas reprodutivos humanos. É de suma importância que o diagnóstico citogenético seja realizado em casais que apresentam algum tipo de dificuldade de engravidar, pois resultado é importante para que ocorra o aconselhamento genético desses casais.

O avanço no campo da citogenética permitiu que boa parte dos casos de infertilidade e aborto de repetição fosse esclarecida, porém o número de casos que continuam sem solução é preocupante.

Graças aos avanços nas tecnologias de reprodução assistida, casais que antes eram incapazes de ter filhos podem ter uma opção para esse problema que atingi tantas pessoas no mundo.

MISCARRIAGES IN PATIENT WITH 46, XY KARYOTYPE T (1; 20) (Q25Q12): CASE REPORT

Abstract: this study aimed to report the case of a patient who was sent to karyotyping with reports of recurrent miscarriages. The karyotype showed a balanced translocation between chromosome 1 and chromosome 20. This is the first report of this translocation in cases of miscarriages of repetitions.

Keywords: Miscarriages. Translocation. Cytogenetic. Karyotype.

Referências

ASGARI, A. et al. The study of chromosomal abnormalities and heteromorphism in couples with 2 or 3 recurrent abortions in Shahid Beheshti Hospital of Hamedan. *Iranian Journal Of Reproductive Medicine*, Tehran, v. 11, n. 3, p. 201-208, mar./2013.

CARP, H. et al. Parental karyotype and subsequent livebirths in recurrent miscarriage. *Fertil. Steril.*, v. 81, n. 5, 2004.

CARP, H. et al. Parental karyotype and subsequent livebirths in recurrent miscarriage. *Fertil. Steril.*, v. 81, n. 5, 2004.

CERONI, J. R. M. et al. Abortamento espontâneo de repetição em paciente portadora de translocação cromossômica balanceada. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, Sorocaba, v. 15, n. 4, p. 133-135, ago./2013.

CHANG, Li-jung et al. An update of preimplantation genetic diagnosis in gene diseases, chromosomal translocation, and aneuploidy screening. *Clinical And Experimental Reproductive Medicine*, Taipei, v. 38, n. 3, p. 126-134, ago./2011.

DUTTA, U. R.; PONNALA, R.; DALAL, A. A Novel de novo Balanced Reciprocal Translocation t(18;22) Associated with Recurrent Miscarriages: a case report. *Journal Of Reproduction And Infertility*, Andhra-pradesh, v. 5, n. 2, p. 113-116, dez./2013.

GONÇALVES, R. O. *Alterações genéticas em casais com antecedentes de aborto recorrente no primeiro trimestre da gestação*. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2013.

KISS, A. et al. Anormalidades cromossômicas em casais com história de aborto recorrente. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 68-74, fev./2009.

MORAES, A. C. de et al. Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 554-560, set./2005.

NEME, B. et al. *Obstetrícia básica*. 3 ed. São Paulo: Savier, 2005.

NUSSBAUM, R. L. et al. *Genética médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

OGILVIE, C. M.; SCRIVEN, P. N. Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. *European Journal Of Human Genetics*, Londres, v. 10, n. 1, p. 801-806, ago./2002.

SCRIVEN, P. N. et al. Benefits and drawbacks of preimplantation genetic diagnosis (PGD) for reciprocal translocations: lessons from a prospective cohort study. *European Journal Of Human Genetics*, Londres, v. 21, n. 1, p. 1035-1041, fev./2013.

SILVA, A. E. et al. Casais com abortamento espontâneo recorrente: participação das translocações cromossômicas. *Arquivo Ciência Saúde*, Rio Preto, v. 4, n. 14, p. 211-215, out./nov. 2007.

VIEIRA, S. R.; FERRARI, L. P. Investigação de alterações citogenéticas em abortos espontâneos: um retrospecto de 2006 a 2011. *Cadernos da Escola de Saúde*, Curitiba, v. 2, n. 1, p. 1-20, jan./2011.

* Recebido em: 20.11.2014. Aprovado em: 28.11.2014.

DOUGLAS DANTAS RODRIGUES

MGene – Mestrado em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). *E-mail*: biodantas20@hotmail.com

DAMIANA MIRIAN DA CRUZ E CUNHA

MGene – Mestrado em Genética pela PUC Goiás. *E-mail*: dancunhabio@hotmail.com

CRISTIANO LUIZ RIBEIRO

Programa de Pós Graduação em Stricto Sensu em Biotecnologia e Biodiversidade – nível de Doutorado – Universidade Federal de Goiás – Rede Pró Centro-Oeste. *E-mail*: cristianoluiz@pucgoias.edu.br

NÍCOLAS GUSTAVO MATIAS DE OLIVEIRA

Aluno de graduação, Departamento de Biologia, PUC Goiás. *E-mail*: nickolaslpx@hotmail.com

LILIAN DE SOUZA TEODORO

Aluna de graduação, Departamento de biologia, PUC Goiás. *E-mail*: lilians.souza.teodoro@gmail.com

LYSA BERNARDES MINASI

Núcleo de Pesquisa REPLICON, PUC Goiás. *E-mail*: minasilb@gmail.com.

CLÁUDIO CARLOS DA SILVA

Núcleo de Pesquisa REPLICON, PUC Goiás. LaGene – Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular, SES GO. *E-mail*: dasilva.genetica@gmail.com.

APARECIDO DIVINO DA CRUZ

Núcleo de Pesquisa REPLICON, PUC Goiás. LaGene – Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular, SES GO. *E-mail*: acruz@pucgoias.edu.br.