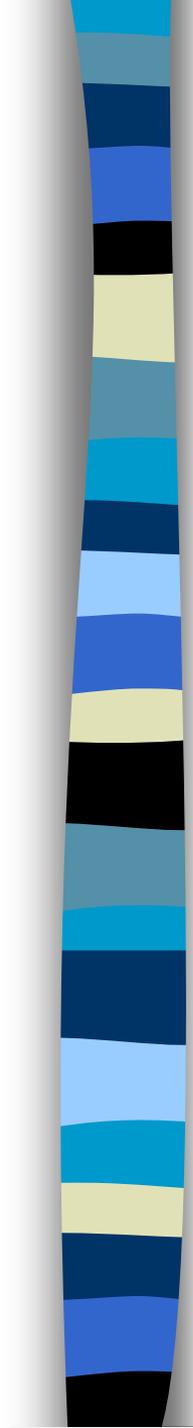


# **Infertilidade e Perda Fetal**



Caracterização da Contribuição  
dos Distúrbios Genéticos



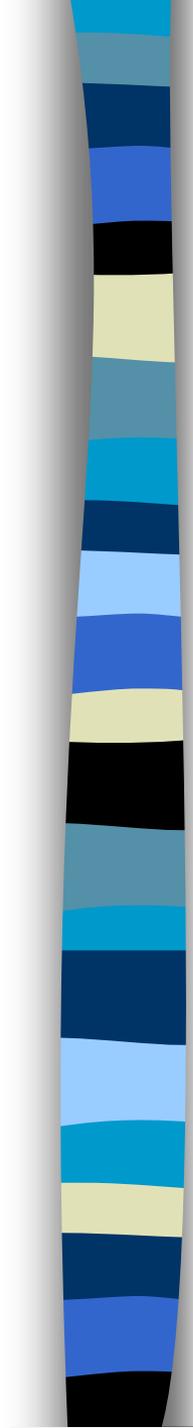
# Esterilidade e Infertilidade

## 1. Conceitos:

- Esterilidade – casais que mantêm relações sem proteção durante no mínimo um ano (antes 2 anos) e não há gravidez.
  
- Infertilidade – casais em que há gravidez mas não nascem filhos vivos ( incluem os abortamentos e natimortalidade).
  
- Hoje:
  - INFERTILIDADE PRIMÁRIA - sem gravidez- 67 a 71%
  - INFERTILIDADE SECUNDÁRI - com gravidez, independente da evolução – 29 a 33%.

# Infertilidade

- 2-7% dos casais “falham” na reprodução
- Causa masculina=feminina => 35% dos casos
  - restante: os dois ou desconhecido



# Infertilidade Masculina

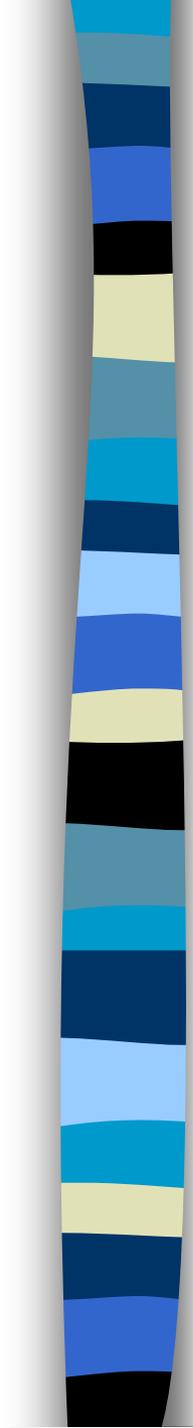
- Pré Gonadal
- Gonadal
- Pós Gonadal ou Obstrutiva

# Cromossomopatias e Espermatogênese

**Edinburgh 1968-1978: 2372 homens subférteis e  
7849 recém nascidos masculinos**

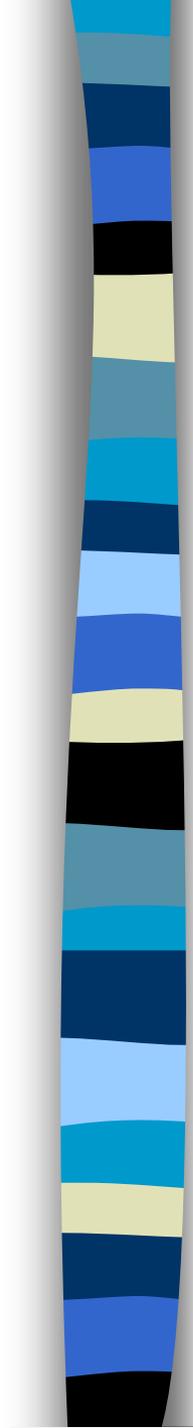
Anomalias Cromossômicas	Homens Subférteis		Meninos Recém-nascidos	
	N	Frequência/1000	N	Frequência/1000
Todas	51	21,50	57	7,00
Anomalias Sexuais	33	13,91	24	3,05
47,XXY	24	10,11	9	1,15
47,XYY	5	2,10	10	1,27
Translocações Robertsonianas	4	1,69	6	0,76
Translocações Recíprocas	4	1,69	6	0,76
Marcador	4	1,69	1	0,13

Cariótipo	N
47,XXY	24
47,XYY	5
46,XY/47,XYY	1
45,X/48,XYYY	1
45,X/46,X,r(Y)	1
46,X,inv(Y)(p11;q11)	1
47,XY, mar+	4
Translocação Robertsoniana	4
Translocação Autossômica Recíproca	10
Total	51



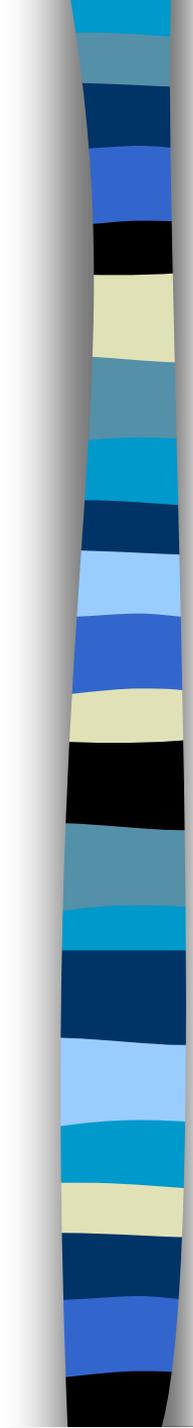
# Aneuploidias

- Klinefelter (47,XXY)
  - Azospermia
  - Testículos pequenos, hialinizados, sem células germinativas
  - 10x mais comuns em clínicas de infertilidade
- 47,XYY
  - pode ter efeito deletério ou não/aparente dificuldade em completar a espermatogênese
- Aneuploidias Autossômicas
  - Efeito na espermatogênese
  - S. Down: subfertilidade



# Rearranjos Estruturais

- Translocações X-Autossomo e Y-Autossomo
  - X-Autossomo
    - esterilidade
    - azoospermia
    - células germinativas paradas em paquíteno/MI
  - Y-Autossomo
    - infertilidade variável
- Translocações Recíprocas Autossômicas
  - Efeitos na espermatogênese em humanos
    - falhas de pareamento, crossing-over, etc



# Rearranjos Estruturais

## □ Translocações Robertsonianas

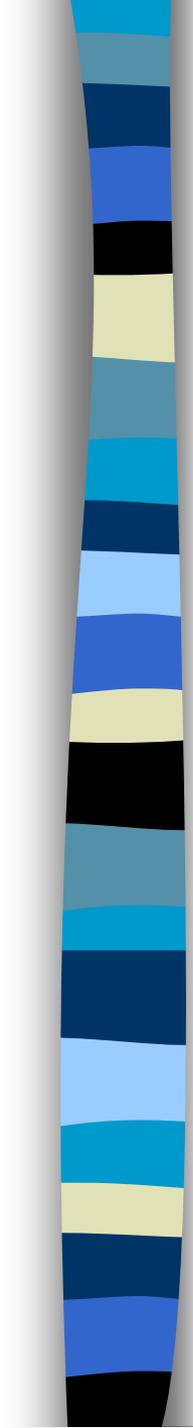
- Fenótipo testicular variando da normalidade até disrupção severa da espermatogênese
- Casos familiares
- + comum:  $t(13q14q)$

## □ Inversões

- inversões em geral não apresentam efeito deletério
- exceção: inversão pericêntrica do cromossomo 1

## □ Marcadores

- Risco de distúrbio na espermatogênese



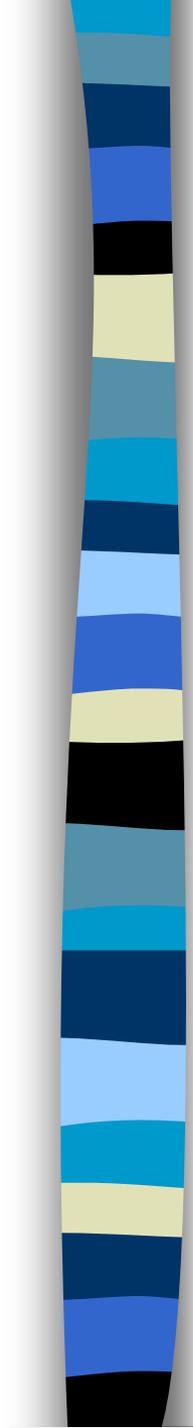
# Infertilidade Cromossômica em Mulheres

## □ Síndrome de Turner

- Amenorréia primária/genitália infantil/falha no desenvolvimento sexual
- Ovários rudimentares ou ausentes
  - histologia:estroma ovariano/ausência de células germinativas: GONADAS EM FITA
- causa: efeito de dosagem de genes ligados ao X?

## □ Triplo X (47,XXX)

- normal e fértil
- algumas descrições de irregularidade menstrual/poucos folículos



# Efeitos do Malpareamento

## □ Homens

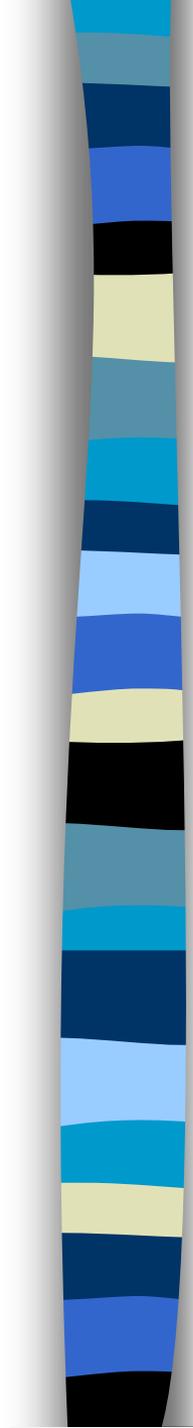
- falha na maturação das céls. germinativas
- cromossomos sexuais e autossomos
- Pareamento é **MUITO** importante para a progressão da espermatogênese

## □ Mulheres

- Inicialmente:
  - efeito menos importante que na espermatogênese
- Hoje:
  - Fertilidade não é o melhor parâmetro
  - redução no número de oócitos
  - reduzida vida reprodutiva

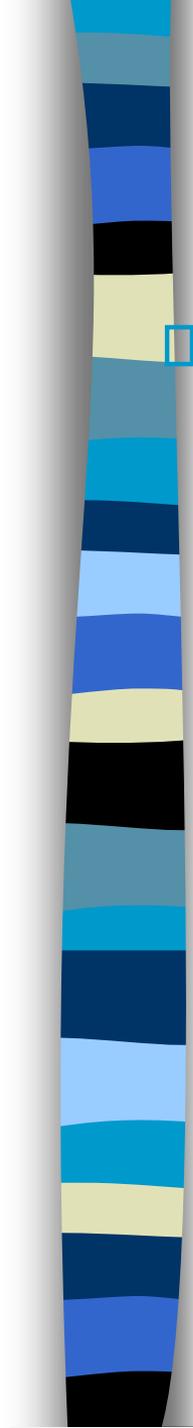
# Infertilidade e Hipogonadismo em Distúrbios Genéticos

Patologia	Efeito reprodutivo	
Distrofia Miotônica	Atrofia testicular	GONADAL
Fibrose Cística	Agênese de deferente	PÓS-GONADAL
Kallman	Hipogonadismo	PRÉ - GONADAL
Noonan	Hipogonadismo	PRÉ - GONADAL
Ictiose Ligada ao X	Hipogonadismo	PRÉ - GONADAL



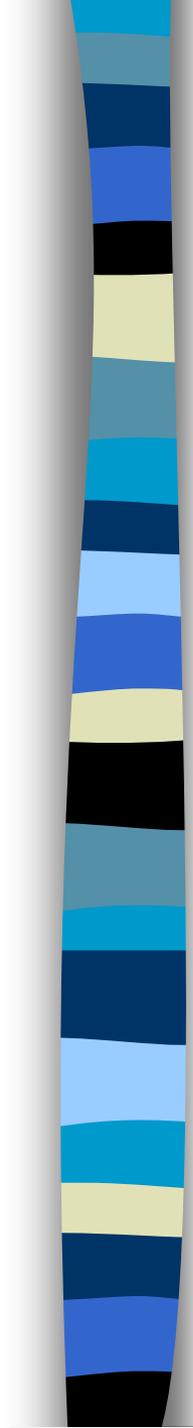
# Agnesia Bilateral de Duto Deferente e Fibrose Cística

- 1 a 2% dos casos de infertilidade masculina
- Mais de 50% dos casos de ABDD tem mutação no gene CFTR (Fibrose Cística)



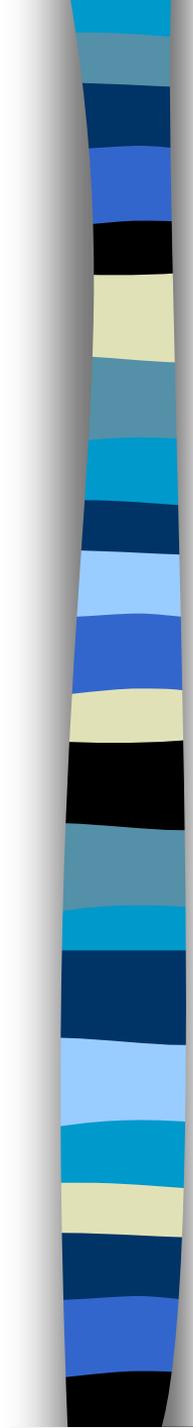
# Esterilidade Hipotalâmica

- Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático (HHI)
  - apresentam baixos níveis de GnRH
  - atraso puberal, baixos níveis de hormônios sexuais e gonadotrofinas hipofisárias.
  - Associada ANOSMIA chama-se de S. de KALLMAN.
  - podem ser ESPORÁDICAS ou FAMILIAIS (AD, AR e LXR). Na forma LXR detectou-se o gene KAL-1.



# Síndrome de Kallmann LXR

- micropênis e criptorquia
- Na adolescência desenvolvem Azoospermia e Hipogonadismo Hipogonadotráfico.
- Podem apresentar sintomas neurológicos, como alterações de movimentos (sincinesia) e óculomotores.
- Podem apresentar Labio Leporino e Fenda Palatina
- É difícil distingüir do HHI, para isto é útil a RM de crânio - > ausência de sulco e/ou bulbo olfatório.



# MICRODELEÇÕES NO CROMOSSOMO Y

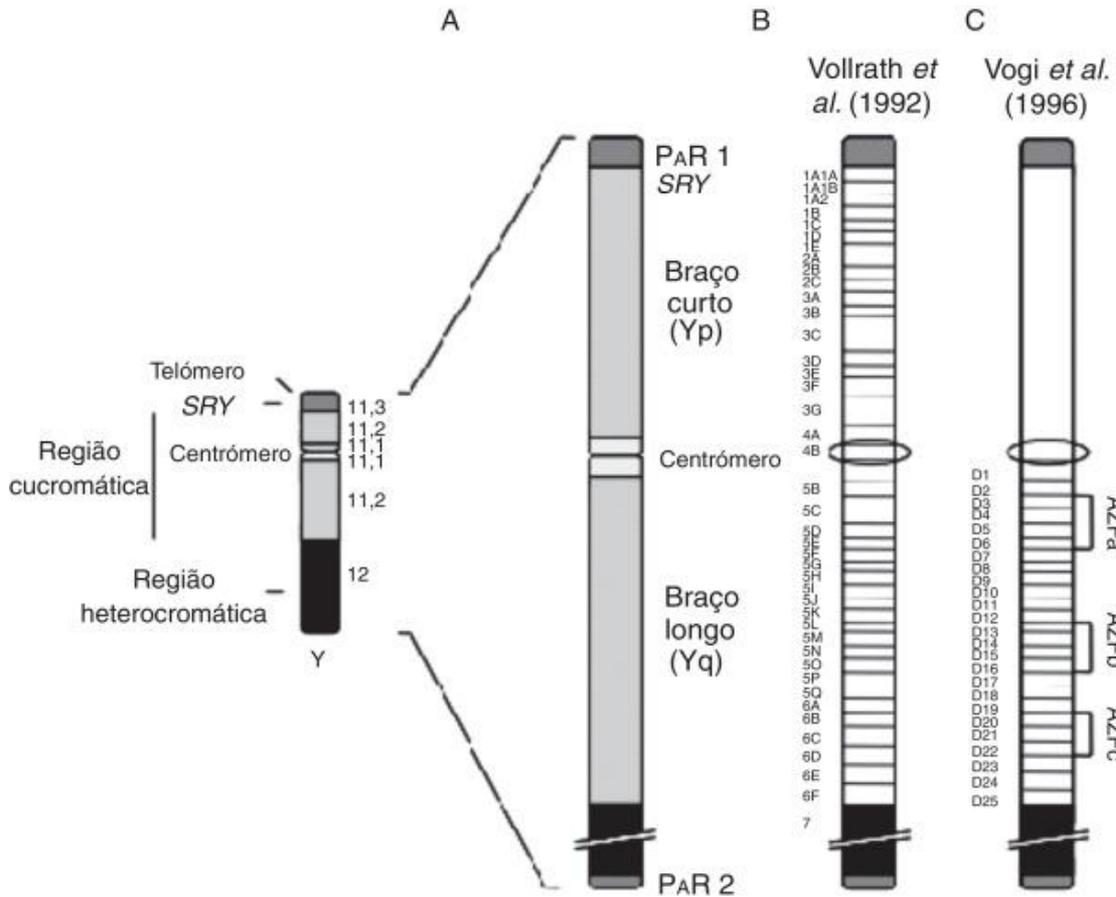


Figura 2. A, esquema da estrutura do cromossomo Y; B, mapa de 43 intervalos (A1A1-7)22; C, mapa de microdeleções AZF (AZFa, AZFb, AZFc)23.

Caio Henrique de Souza Borges, Luciana Conci Macedo

**Infertilidade masculina decorrente de microdeleções no cromossomo Y**

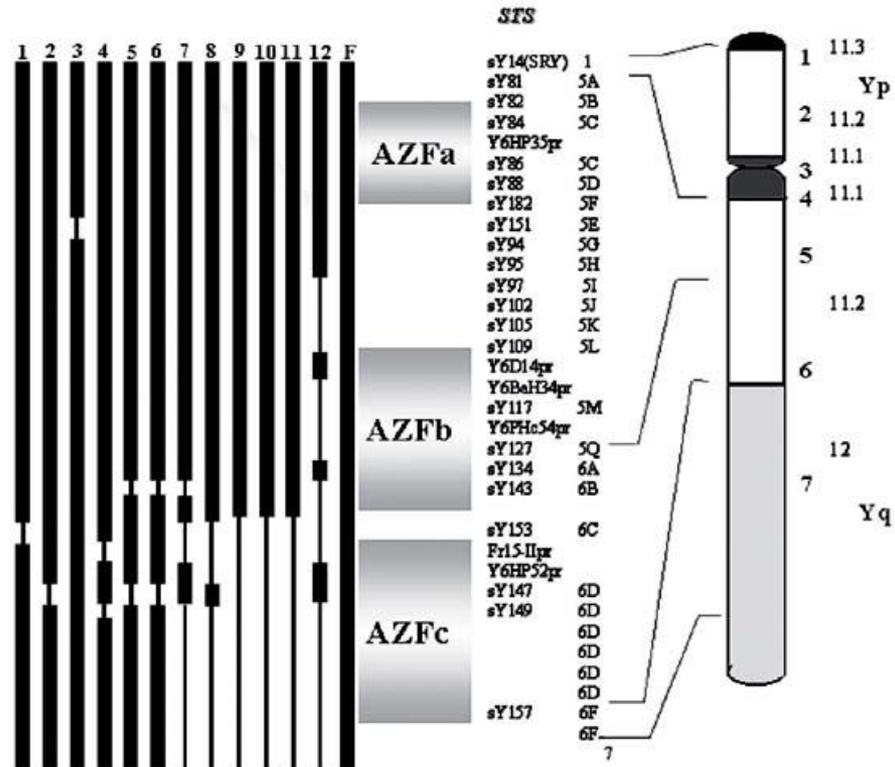
Reprodução & Climatério, Volume 31, Issue 3, 2016, 169–174

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.12.006>

# Pina-Neto et al., 2006

- Estudo da Microdeleções de AZF em 160 pacientes
- Foram detectadas  $12/160 = 7.5\%$ , sendo 7% nos oligo, 6.6% nos azoospérmicos e 20% nos asteno.
- Em 58.3% foram limitadas ao AZF c, 25% AZF b+c, 8.3% no AZF a e 8.3% em AZF a+b+c

# Esquema das 12 microdeleções do AZF



# Perda Fetal

## □ Aborto espontâneo:

- perda espontânea, não planejada e não esperada, de gestação até 20 semanas.
- 12%-50% das gestações

Termo	Descrição
Gravidez bioquímica	$\beta$ HCG materno positivo após 10 dias da ovulação sem outras evidências de gravidez
Aborto Pré-clínico	Aborto com menos de 6 semanas devido a falha na implantação ou disrupção após a implantação
Ovo Cego ou Gravidez Anembrionada	Saco gestacional vazio, geralmente diagnosticado em 5 a 7 semanas
Aborto retido	Partes fetais desorganizadas sem batimento cardíaco retido no útero após a morte fetal
Morte Fetal Intrauterina	Morte fetal após 20 semanas de gestação, mas antes do trabalho de parto

# Perda Fetal e Alt. Citogenéticas

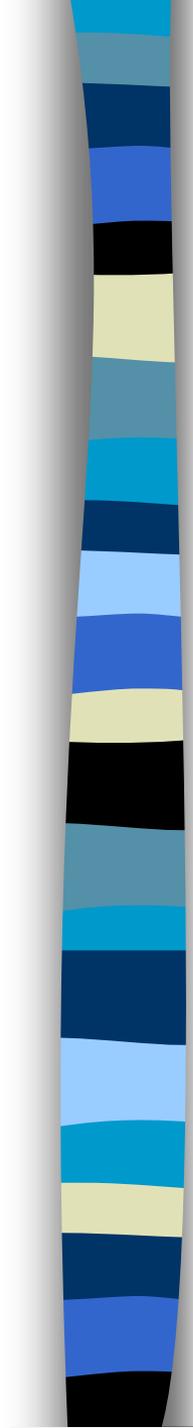
- 50% dos abortos de 1º trimestre → alteração citogenética
  - Trissomias autossômicas = 50%
    - Relação com idade materna
    - Trissomia 16 é a mais comum
  - Monossomias
    - Autossômicas
      - Raras/Efeito antes da implantação
    - 45,X
      - 20% das perdas no primeiro trimestre
      - efeito materno negativo/perda paterna
  - Triploidias
    - 15% das perdas no primeiro trimestre
    - 66% - dispermia - mola parcial
      - mola completa = 46,XX (só paterno)
  - Tetraplóides: 5% dos abortos / XXXX ou XXYY
  - Alt. Estrutural: 2% / Abortos recorrentes

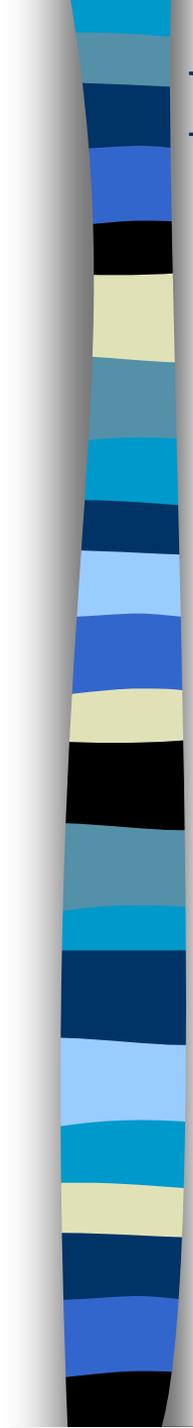
# Agentes Teratogênicos e Perda Fetal

- Morte fetal por distúrbio de um ou mais processos de desenvolvimento
- Difícil de provar...

Categoria	Agentes
Anticoagulantes	Derivados cumarínicos
Anticonvulsivantes	Parametadiona Trimetadiona
Agentes Neoplásicos	Aminopterina Methotrexate
Sedativos	Álcool etílico
Drogas Ilícitas	Cocaína
Vacinas	Caxumba Sarampo Catapora
Vitaminas Retinóides	Etretinato Isotretionina
Agentes Gastrointestinais	Misoprostol (Cytotec)

# Abortos de Repetição

- 
- Risco de perda de 1 gestação=1%
  - Risco de 3 perdas consecutivas pelo acaso=0,34%
  - Incidência de abortos repetidos (3) = 0,8-1,0%
    - risco de aborto com 1 aborto anterior=24%
    - risco de aborto após 2 abortos=32%
  - Causas:
    - Defeitos anatômicos maternos
    - Problemas endocrinológicos
    - Causas Genéticas e Imunológicas
      - 5% dos casais com AR tem translocação balanceadas (contra 0,55% na pop. Geral)
      - Inversões
      - Doenças Gênicas
      - Doenças/Fatores Autoimunes



# Perdas de Segundo e Terceiro Trimestres

- Doenças Maternas
  - Hipertensão
  - Lupus Eritematoso Sistêmico e Doenças Autoimunes
  - Diabetes Mellitus
  - Doença renal
  - Trauma
  - Carcinoma
  - Cardiopatia
- Anormalidades Fetais
- Hidropsia Fetal Não Imune