



ELSEVIER

## Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>


### Artigo de revisão

# O uso do diagnóstico genético pré-implantacional em pacientes com aborto de repetição: revisão do uso da técnica de *array-CGH*<sup>☆</sup>

Felipe de Melo Prajante<sup>a,\*</sup> e Newton Eduardo Busso<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Projeto Alfa - Infertilidade Conjugal e Reprodução Assistida, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

#### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

##### Histórico do artigo:

Recebido em 20 de maio de 2013

Aceito em 27 de maio de 2013

On-line em 6 de agosto de 2013

##### Palavras-chave:

Técnicas reprodutivas

Diagnóstico pré-implantação

Fertilização in vitro

Aborto habitual

Hibridização genômica comparativa

#### R E S U M O

Tendo em vista a grande frequência de alterações cromossômicas, seja nos casais com quadros de abortamento de repetição ou nos fetos abortados, uma possibilidade para o tratamento para esses pacientes seria o uso de tratamentos de reprodução assistida, associados ao diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) com a técnica de hibridização genética comparativa por *array* (*array-CGH*), para a transferência apenas de embriões geneticamente normais. O objetivo desta revisão é avaliar se é possível melhorar o prognóstico gestacional, com redução do número de perdas e o do tempo para conseguir uma gestação saudável, desses casais com aborto de repetição ao usarem o PDG por *array-CGH*. Foram executadas duas revisões bibliográficas dos últimos 10 anos, a primeira relacionando o uso do PGD nos casos de aborto de repetição e a outra com o uso do *array-CGH* e PGD. A literatura, apesar de discordante quanto à real eficácia do PGD nos casos de aborto de repetição, tende a se mostrar favorável ao uso dessa técnica, da mesma forma que o método de *fluorescence in situ hybridization* (Fish) é inferior a *array-CGH* para o PGD. Dessa forma, apesar de ser uma técnica promissora para casais com AR, o PGD com *array-CGH* necessita de mais estudos que comprovem sua real eficácia.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

### The use of preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent abortion: a review of the technique of *array-CGH*

#### A B S T R A C T

Given the high frequency of chromosomal abnormalities, either in couples with recurrent miscarriage or in aborted fetuses, a possibility for treatment for these patients is the use of assisted reproduction treatment, associated with preimplantation genetic diagnosis (PGD) with technique by array comparative genomic hybridization (*array-CGH*), to transfer only

##### Keywords:

Reproductive techniques

Preimplantation diagnosis

Fertilization in vitro

<sup>☆</sup> Trabalho feito no Projeto Alfa, São Paulo, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência: Rua Marcelino Champagnat, 300, Zona 02, Maringá, PR, 83511-110, Brasil.

E-mail: [felipeprajante@gmail.com](mailto:felipeprajante@gmail.com) (F.d.M. Prajante).

Habitual abortion  
Comparative genomic  
hybridization

genetically normal embryos. The aim of this review is to assess the feasibility of improving the prognosis of pregnancy, reducing the number of losses and the time to achieve a healthy pregnancy, for couples with recurrent abortion when using PGD with array-CGH. Two literature reviews were performed for the last 10 years, the first relating the use of PGD and recurrent miscarriage, and the other using the array-CGH and PGD. The literature, although discordant about the real efficacy of PGD in cases of recurrent abortion, tends to show favorable to use this technique, just as the method of array-CGH shows to be better than Fish (fluorescence *in-situ* hybridization) for PGD. Thus, despite of being a promising technique for couples with RA, the use of PGD with array-CGH needs more study to prove its actual effectiveness.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

O termo aborto espontâneo, apesar de apresentar diversas definições na literatura, significa, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o término da gestação antes de 20 semanas ou cujo feto apresente menos do que 500 g.<sup>1</sup> Essa complicação gestacional, além de ocorrer em 15% a 20% de todas as gestações clinicamente reconhecidas, está associada à considerável morbidade física e psicológica.<sup>2</sup> Diferentemente do aborto espontâneo, o quadro de aborto de repetição (AR) é definido como a perda de duas ou mais gestações clínicas.<sup>1</sup> Estima-se que menos de 5% das mulheres irão apresentar dois abortamentos consecutivos e apenas 1% apresentará três ou mais.<sup>3</sup>

Classicamente, os fatores associados à ocorrência do AR incluem causas genéticas, fatores anatômicos, como a síndrome de Asherman, leiomiomas uterinos, pólipos endometriais, incompetência istmo-cervical e defeitos de desenvolvimento uterino (útero bicorno, útero septado e útero didelfo), e fatores endócrinos, como a síndrome dos ovários policísticos, autoimunes e a síndrome de anticorpo antifosfolípide (SAAF).<sup>4,5</sup> Apesar de avaliação completa, em aproximadamente 40% dos casais com história de AR não é identificada a causa, sendo classificados como aborto de repetição idiopático.<sup>3,6,7</sup>

O óbito embrionário pode ser decorrente de duas causas principais, malformações estruturais e aberrações cromossômicas. Dos abortos espontâneos, 50% a 60% são consequências de aberrações cromossômicas.<sup>8</sup> Tanto Stern et al. (1996) quanto Ogasawara et al. (2000) mostram que 50% a 60% dos fetos abortados são cromossomicamente anormais em mulheres com dois ou mais abortamentos, com número médio de abortamentos de 3,8 e 3,5, respectivamente.<sup>9,10</sup> Carp et al. (2001) revelam incidência de 29% em mulheres com três ou mais abortamentos, média de 4,7.<sup>11</sup> Ferro et al. (2003) usaram a histeroembrioscopia para biopsiar o córion fetal para feitura de estudo genético e encontraram anormalidades cromossômicas em 37 (67,3%) das 55 biópsias feitas em mulheres com dois ou mais abortamentos.<sup>12</sup>

Ogasawara et al. (2000) mostraram em pequena amostra de 10 pacientes portadoras de síndrome antifosfolípide que 40% das perdas embrionárias apresentavam aberrações cromossômicas.<sup>10</sup> Posteriormente, Carp et al. (2003) encontraram quatro casos de alterações cromossômicas em 16 embriões de pacientes com trombofilias hereditárias.<sup>13</sup>

Estima-se que um em cada 625 indivíduos seja carreador de translocações cromossômicas balanceadas. Em casais com AR, essa incidência é de aproximadamente 4% a 5% e inclui, principalmente, translocações recíprocas e translocações robertsonianas.<sup>14</sup> Carreadores de translocações balanceadas apresentam risco de aumento de infertilidade e abortamento, além de nascidos vivos com anomalias congênitas e retardo mental decorrente da segregação desbalanceada.<sup>15</sup>

Tendo em vista diversas publicações que mostram a grande frequência de alterações cromossômicas, seja nos casais com quadros de abortamento de repetição ou nos fetos abortados, uma possibilidade para o tratamento seria o uso de reprodução assistida associada ao diagnóstico genético pré-implantacional (PGD), o que permite a seleção e transferência apenas dos embriões geneticamente normais.<sup>16,17</sup>

Os métodos de avaliação genética pré-implantacional vêm passando por diversas mudanças nos últimos anos. Inicialmente, a pesquisa de translocações cromossômicas era feita por meio da *fluorescence in-situ hybridization* (Fish), a qual envolve o uso de sondas de pintura para cromossomos metafásicos de corpos polares. Suas principais deficiências são a análise limitada do número de cromossomos e os elevados custo e tempo necessário para a confecção da sonda específica. Ele permite a diferenciação de embriões normais dos embriões com translocações balanceadas ou desbalanceadas.<sup>15</sup> O método de Fish é tecnicamente difícil na fixação dos blastômeros. Diversos inconvenientes, como a falha na hibridização, sobreposição dos sinais e sua separação, podem afetar a acurácia na interpretação do teste. Os valores preditivos positivo e negativo para esse método são de 83% e 81%, respectivamente.<sup>18,20</sup> Resultados falsos podem levar à eliminação de embriões normais ou balanceados ou, ainda, à transferência de embriões anormais.<sup>15</sup>

Apesar de a Fish permitir a identificação de aneuploidias, essas serão restritas a alguns cromossomos específicos. Na tentativa de corrigir as deficiências e dificuldades técnicas desse método, além de possibilitar a avaliação dos 23 pares de cromossomos, surgiu a hibridização genômica comparativa por *array* (*array-CGH*).<sup>15,19,20</sup> Fiorentino et al. (2011) relataram em 28 ciclos de PGD para translocações cromossômicas com o uso de embriões em estágio de clivagem elevada taxa de sucesso diagnóstico (93%). Os embriões foram adequados para transferência em 60% dos ciclos iniciados e taxa de gestação de 70% foi alcançada.<sup>15</sup>

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3969905>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3969905>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)