

Aline Aparecida Silva Martins, professora-orientadora do projeto, e-mail: aline.a.martins@prof.una.br

Lívia das Graças Amaral Avelar, coordenadora de grande área e orientadora do projeto, e-mail: livia.avelar@una.br (Orientadora)

Aline de Jesus Souza, acadêmica do curso de Enfermagem no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: alinedejesussouza452@gmail.com

Ana Carolina Ribeiro de Sá, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: carol.faculdade19@yahoo.com

Ayla Mel Gomes Dos Santos, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: aylamelsantos@hotmail.com

Camille Figueiredo Oliveira, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: camillefigueiredo.o16@gmail.com

Larissa Castro Silva, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: larissacastro2611@gmail.com (Líder discente)

Patrícia Andrade Diniz, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: patriciadiniz2100@gmail.com

Raphaela de Oliveira Pereira Pinto, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: raphaela3366@gmail.com

Sarah Vitarelli Percegoni Vidal, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: sarahvitarelli@yahoo.com

Simone de Souza Ventura, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: sisventura@yahoo.com.br

Thaís Tinum Santos, acadêmica do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una de Belo Horizonte, e-mail: thatinum@gmail.com

IDENTIFICAÇÃO E ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS COM A PERDA GESTACIONAL

Introdução

A gravidez se dá a partir do momento em que o oócito é fecundado pelo espermatozoide. Ainda que a mulher não esteja de fato grávida, a contagem do

período gestacional inicia-se no primeiro dia da última menstruação, e isto se dá para facilitar que especialistas consigam datar as 40 semanas da gravidez que habitualmente ocorre no útero, mas em alguns casos o ovócito é fecundado e permanece fixado nas trompas. A gravidez é o período em que um novo ser é gerado, e junto dele descobertas e transformações para a mãe, além de expectativas de uma família que aguarda, ansiosamente, aquele bebê (ARTAL-MITTELMARK, 2021).

Durante a gravidez, a mãe passa pelo pré-natal, realiza exames que auxiliam no acompanhamento do desenvolvimento do feto, e trata disfunções que possam acarretar em intercorrências no decorrer da gestação (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2005).

Por sua vez, a perda gestacional, caracteriza-se pela interrupção de três ou mais gestações consecutivas antes da 20ª semana de gestação, vem sendo alvo de estudos devido seu fator causal, e à frequência com que tem sido observada. Além do luto enfrentado pelas mulheres que passam pelo processo da perda gestacional, pouco se tem diagnóstico sobre sua causa, o que leva muitas mulheres a desistirem de tentar uma próxima gravidez, na desesperança de que dê certo (NUNES *et al.*, 2014). É sabido que cerca de 25% das mulheres que tentam uma gravidez tenha pelo menos um aborto, classificado como aborto esporádico, enquanto 0,5 a 3% passam pelo aborto recorrente, ou seja, três ou mais gestações consecutivas não terminam com êxito (FRANCISCO *et al.*, 2013).

A perda gestacional subdivide-se em período pré-embrionário - até a 5ª semana; período embrionário - entre a 6ª e a 9ª semana; período fetal - após a 10ª semana. O aborto gestacional precoce, que ocorre no período entre a 10ª e a 22ª semana gestacional, sendo mais frequente do que tardio, se dá após a 22ª semana. De 10 a 15% das gravidezes são interrompidas até a 10ª semana, enquanto que 5% durante o período fetal (FRANCISCO *et al.*, 2013).

Multifatores associados a perda gestacional são discutidos e analisados. Dentre as causas, apontam-se alterações genéticas, anatômicas (útero septado, bicórneo, mioma, insuficiência cervical), fatores hormonais (disfunção da tireóide, defeito da fase lútea), além de fatores imunológicos (concentrações de citocinas IL-1, IL-18 e IL-10) que vêm sendo analisados na tentativa de impedir que as futuras famílias passem pelo processo de gestação interrompida, antes mesmo da concepção do nascituro (BESSA, 2022; SILVA *et al.*, 2020).

Nessa circunstância, as anomalias cromossômicas, as trissomias, por exemplo, são alterações congênitas graves e que não podem ser curadas ou modificadas, e sua incidência aumenta conforme aumenta a idade materna. Devido a algumas mudanças socioculturais do último século, a introdução do planejamento familiar e a inclusão da mulher no mercado de trabalho, fez com que a gestação deixasse de ser priorizada de início, para ser realizada cada vez mais tarde. Com isso, a prevalência das trissomias têm aumentado. Mas, com o avanço de estudos, pesquisas e métodos de coleta de material genético fetal por meio dos procedimentos invasivos, tem sido possível o diagnóstico pré-natal das anomalias cromossômicas (GOULART, 2014).

As alterações genéticas são sugeridas como fator mais frequentemente implicado na ocorrência de abortamento e abortamento recorrente, de várias anomalias cromossômicas, de distúrbios de gene único e de alguns polimorfismos gênicos que podem afetar diversas fases da gestação. No contexto das perdas gestacionais de repetição (ou recorrentes), algumas opções de avaliação diagnóstica, tal como o cariótipo contribuem para a compreensão das bases patogênicas e ajudam na seleção das opções terapêuticas mais adequadas.

A perda gestacional recorrente desencadeia uma série de sentimentos e impactos nos casais. Em aproximadamente metade dos casos de perda, não há identificação da causa. Alguns estudos epidemiológicos demonstram que a fecundidade (que é a capacidade de alcançar uma gestação de sucesso) por ciclo menstrual é apenas de 20 a 25% em humanos. Em contrapartida, a subfertilidade (perda gestacional) é também elevada. O abortamento é a complicação mais frequente e drástica dentre todas durante a gestação (HELENO, 2014).

O abortamento ou a perda gestacional pode ser identificada como processo de seleção natural, conduzindo à interrupção da gravidez quando ocorre a implantação de embriões não-equilibrados. A falência do mecanismo natural de controle de qualidade do embrião permite a implantação de embriões comprometidos, causando perdas recorrentes de gestações, clinicamente reconhecidas como abortamentos. Aqueles ocorridos no 1º trimestre (< 12 semanas), geralmente tem causa: anomalias cromossômicas; cerca de 40% dos abortos espontâneos possuem alguma alteração cromossômica. As Anomalias cromossômicas numéricas são chamadas de aneuploidias (trissomias e monossomias) e poliploidias. A aneuploidia fetal é considerada a causa mais importante de perda gestacional espontânea,

principalmente antes da 10ª semana gestacional. Frequentemente também ocorrem trissomias, seguidas por poliploidia e monossomia do X.

A maioria das trissomias são o resultado de não-disjunção durante a meiose I materna. A trissomia do 16 é a mais comum, porém as trissomias 13, 18, 21 e 22 são também bastante encontradas. A monossomia do X ocorre pela perda do cromossoma sexual, geralmente o de origem paterna. Poliploidia, triploidia ou tetraploidia resultam da adição de um ou mais conjuntos cromossômicos haploides. A monossomia do X está inversamente associada com a idade materna, enquanto a relação das poliploidias com a idade materna é ainda incerta. As anormalidades cromossômicas estruturais podem ser subdivididas em deleções, translocações, inversões e duplicações; apenas as translocações e as inversões intervêm no abortamento esporádico e recorrente (HELENO, 2014).

Neste contexto, as técnicas de Biologia Molecular vêm se aprimorando e sendo cada vez mais utilizadas no diagnóstico de doenças e síndromes genéticas. O avanço de metodologias moleculares, atrelado às ferramentas de bioinformática tem possibilitado a identificação de alterações moleculares em um espectro muito maior, permitindo, assim, um diagnóstico completo e mais informativo. As bases de dados de investigação genômica permitem a identificação de artigos científicos, análise da estrutura gênica, mutações gênicas e cromossômicas, além da predição de funcionalidade genômica.

Assim sendo, o presente projeto tem como objetivo identificar e analisar alterações genéticas associadas com a perda gestacional através de análises genômicas em bases de dados de informação biotecnológica, além de desenvolver uma página de podcast para a divulgação dos resultados obtidos através de plataformas de áudio. Dentre os objetivos específicos se encontram: 1) Busca na literatura científica sobre os fatores associados com a perda gestacional; 2) Análise genômica dos genes envolvidos com a perda gestacional, analisando suas variações e análise funcional; 3) Desenvolvimento de um canal de podcast em plataformas de áudio; 4) Divulgação semanal dos resultados obtidos nas análises, além de fatores relacionados com a saúde da mulher, tais como prevenção ao câncer, alimentação e atividade física.

Através de uma busca prévia foi identificado que até o momento não há disponível nas plataformas digitais uma página de podcast específico sobre as causas da perda gestacional e saúde da mulher. Nesse contexto, o presente projeto se

justifica pelo fato de ser importante tanto para os profissionais de saúde que atuam na parte clínica e assistencial, quanto para os que atuam na parte de diagnóstico laboratorial e pesquisa; para que estejam atualizados e preparados para lidar com a grande diversidade de alterações de caráter genético. A falta de conhecimento por parte dos profissionais e, principalmente, de pessoas mais carentes da sociedade, tem como consequência uma baixa procura dos serviços de saúde adequados. Nesse sentido, o acesso da população ao conhecimento científico de forma didática e acessível sobre a origem genética das perdas gestacionais e fatores relacionados com a saúde da mulher, possibilitará um melhor entendimento dos fatores relacionados com a saúde da mulher, o que possibilitará a busca por esses serviços.

Metodologia

Trata-se de um projeto pioneiro que tem como base o levantamento de dados científicos e a divulgação de resultados de pesquisas obtidos através de bases de dados científicas relacionados com a perda gestacional, com a finalidade de alimentar uma página de podcast.

A pesquisa científica será desenvolvida através de bases de dados de informação biotecnológica de acesso livre, tal como o *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. Para a busca de artigos científicos na literatura envolvendo a perda gestacional serão utilizadas as bases de dados disponíveis em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>, <<https://www.scielo.br/>>, <<https://www.omim.org>> e revistas brasileiras de divulgação científica. Para as pesquisas serão utilizadas as seguintes palavras-chave: “genética”, “perda gestacional”, “genes”, “gravidez”. Após a identificação dos genes envolvidos com perda gestacional, estes serão investigados em termos de estrutura e função através das bases de dados disponíveis em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>>, <<https://www.genecards.org/>> e <<https://www.ebi.ac.uk/interpro>>.

Após a compreensão da estrutura e função gênica, as variações genômicas serão pesquisadas através das bases de dados disponíveis em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view>>, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>>, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/>> e <<https://www.ensembl.org/index.html>>.

Para o desenvolvimento de análises precisas será realizada uma mineração de dados em bases da literatura científica para a identificação dos genes associados a perda gestacional.

Após as análises genômicas os dados serão organizados de modo que as informações identificadas sejam estruturadas em textos adequados para a página de podcasts. O objetivo é que a página seja disponibilizada em aplicativos de áudio como o Spotify, de modo que todo o conteúdo possa ser difundido para o maior número de pessoas.

Além da divulgação dos resultados análises, haverá o desenvolvimento de pautas para os podcast sobre a saúde da mulher, tais como a importância de exames preventivos ao câncer de mama e colo do útero; a importância da alimentação saudável; a importância da prática de atividades físicas. Esta última pauta será realizada em parceria com alunos e profissionais de outras áreas da saúde, tais como educação física, enfermagem, fisioterapia e nutrição.

Resultados

Até o momento, alguns estudos foram identificados apresentando alguns genes candidatos envolvidos com o ciclo celular e síndromes associados com a perda gestacional, síndrome de Edwards, Síndrome de Bloch-Sulzberger (IKBKG) e Síndrome Antifosfolípideo (SAF).

Genes Associados ao Ciclo Celular

Mutações encontradas nos genes STAG2 e TLE4 estão fortemente associadas à perda gestacional precoce. Ainda que uma transversão T>G extremamente rara na extremidade 5' do primeiro íntron do gene do antígeno do estroma 2 (STAG2), a mutação interrompe um sítio de *splicing* gerando um alto impacto no produto do gene. Por estar localizado no cromossomo X, sua inativação é a causa de defeitos congênitos e de desenvolvimento graves em embriões (AOI, 2020; BERGSTRÖM *et al.*, 2020; MULLEGAMA, 2019; MULLEGAMA, 2017; STUDDY *et al.*, 2015). Conforme autores afirmam, a proteína codificada por esse gene trata-se de uma subunidade do

complexo coesina, responsável por regular a separação das cromátides irmãs durante o ciclo de divisão celular. A inativação, portanto, deste gene, resulta em falhas de coesão das cromátides e aneuploidia, ou seja, alterações cromossômicas numéricas capazes de causar letalidade embrionária (DE KONINCK *et al.*, 2020, MCNICOLL, STEVENSE & JESSBERGER, 2013).

Já o TLE4, segundo pesquisas de Menchero *et al.* (2019), Laing, Lowell & Brickman (2015) e Meinhardt *et al.* (2014), demonstra ser um gene chave para o desenvolvimento embrionário, uma vez que é expresso justamente nos tecidos embrionários e extra embrionários, onde irá participar ativamente das vias de sinalização Wnt – reguladora da organogênese, diferenciação, polarização e migração celular – que promove implantação, invasão do trofoblasto e função endometrial, além da via de sinalização Notch – coordenadora da diferenciação e proliferação celular e apoptose. Trata-se de uma mutação missense no gene TLE4, onde há interação com a região genômica no cromossomo 9, geneticamente associada a abortos espontâneos (LAISK, 2020).

Além disso, estudos recentes apontam associação alélica e genotípica de variações do gene SMAD3 com a perda gestacional recorrente. O estudo em questão sugere que a variante genética ocasiona mudanças significativas no nível de SMAD3 expresso. Tais alterações são as responsáveis por comprometer diretamente a via de sinalização dependente de SMAD3, fundamental para processos considerados chaves na gestação – como a regulação e implantação de hormônios esteróides (BREMM *et al.*, 2021). Outras mutações gênicas, como o FAS_670A/G não se associa diretamente à perda gestacional em si, mas está fortemente relacionado ao maior risco de pré-eclâmpsia, elevando, em muito, as complicações gestacionais. Esse polimorfismo acaba por resultar em uma diminuição da apoptose em linfócitos maternos, uma vez que é associado à redução da expressão do gene FAS nessas células (RAGUEMA, 2018).

Síndrome de Edwards

A síndrome da trissomia do cromossomo 18 foi descrita pela primeira vez por Edwards *et al.* (1960) em recém-nascidos com malformações congênicas múltiplas e retardamento mental (MCA/MR); foi a segunda trissomia autossômica identificada no

homem, e é conhecida como Síndrome de Edwards (a primeira foi a Síndrome de Down ou trissomia 21). O mecanismo envolvido na maioria dos casos de trissomia completa do cromossomo 18 é uma não-disjunção que ocorre na gametogênese, levando a uma falha na segregação dos cromossomos. Em geral, essa não-disjunção acontece na oogênese, cerca de 95% dos casos, sendo mais rara a sua ocorrência na espermatogênese. A incidência dessa síndrome é estimada entre 1: 6000 1 e 1: 8000 nativos (CAREY, 2001).

Os indivíduos portadores da trissomia do 18 têm, entre 90 e 94% dos casos, uma trissomia livre. Em 5 a 10% dos indivíduos acometidos verifica-se mosaicismo. E um número muito inferior de alterações deve-se a trissomias parciais (SUGAYAMA; KIM, 2001). Existe uma predominância de indivíduos afetados do sexo feminino na razão de 3:1. Isto se deve ao fato de que há um número maior de indivíduos masculinos que morrem nas primeiras semanas de gestação (JOLMIE, 1997). A Trissomia do 18 apresenta-se como uma doença com alta morbidade e elevadíssimo índice de abortamento e de mortalidade pós-natal. A idade média das mães das crianças afetadas é de 32 anos e a dos pais é de 35 anos (DE GROUCHY & TURLEAU, 1978).

A trissomia do 18 é a alteração citogenética mais comum, ocorrendo cerca de 50% mais freqüentemente que a trissomia do 21, e está associada a uma elevada taxa de mortalidade intra-uterina. Estima-se que apenas 2,5% dos conceptos afetado sobrevivam até o nascimento e que cerca de 30% daqueles vivos até o 2º trimestre de gestação cheguem a termo (JOLMIE, 1997). A mortalidade pós-natal associada com essa síndrome é elevada. Na literatura, 55 a 65% dos recém-nascidos afetados morrem ao redor dos 6 meses de idade e somente de 5 a 10% permanecem vivos até completarem 1 ano de vida. Todavia, é possível que indivíduos afetados cheguem a vida adulta, caso não apresentem a forma livre de trissomia (SMITH; FIELD; LEAROYD, 1989).

As manifestações mais comuns relatadas na gestação são movimentos fetais fracos e hidrânio; muitas vezes a gestação é prolongada, podendo ser de 42 semanas ou mais; a placenta se apresenta pequena e a artéria umbelical é única (SCHINZEL, 1984). A síndrome de Edwards compreende um distúrbio multissistêmico, com fenótipo complexo, que tem como principais características peso de nascimento diminuído (em torno de 2240g), choro fraco, hipotonia seguida de hipertonia, hipoplasia da musculatura esquelética e do tecido adiposo subcutâneo,

diminuição de resposta a estímulos sonoros, retardo no crescimento fetal, polidrâmnio, occipício proeminente, orelhas displásicas e de baixa implantação, micrognatia, pescoço alado, esterno curto, cardiopatia congênita, mãos fletidas com sobreposição dos dedos (SUGAYAMA; KIM, 2001), as fontanelas podem ser amplas e a microcefalia pode estar presente, a face é triangular com testa alta e ampla, as fendas palpebrais são estreitas, o nariz é pequeno, a boca é pequena com palato ogival e há micrognatia. As orelhas são malformadas e de implantação baixa, lembrando orelhas de fauno, isto é, desenroladas e com a parte superior em ponta, presença de hérnia inguinal ou umbilical, e/ou diastase dos músculos retos. São essas anomalias que dão a base para o diagnóstico clínico (SCHINZEL. 1984).

Nos últimos tempos, vários achados ultrassonográficos têm sido atribuídos a trissomia do 18 como cisto no plexo coróide, retardo no crescimento fetal, polidrâmicos (30-60%), entre outros. O exame geralmente é feito no 2º trimestre da gestação, pois é nesse período que se observa melhor as características sugestivas da síndrome (CAREY, 2001). Os achados mais variados, em conjunto com o retardo no crescimento fetal, geralmente levam ao diagnóstico pré-natal depois da 20ª semana de gestação.

Sobre a terapêutica para esse tipo de aberração, ainda não há perspectivas que indiquem um tratamento curativo. O prognóstico para os bebês que nascem com a síndrome de Edwards é ruim, já que a sobrevida para a maioria dos pacientes é de 2 a 3 meses para os meninos e 10 meses para as meninas (DE GROUCHY & TURLEAU, 1978), raramente ultrapassando o segundo ano de vida; os pacientes com mosaicismos podem viver mais tempo.

Síndrome de Bloch-Sulzberger (IKBKG)

A Incontinência Pigmentar (IP), também chamada de Síndrome de Bloch-Sulzberger, é uma genodermatose multissistêmica rara, dominante e ligada ao cromossomo X; acomete, principalmente, neonatos do sexo feminino, sendo letal, na maioria das vezes, já que os homens atingidos em geral morrem intraútero, ocorrendo abortamento espontâneo na maioria dos casos ou ao nascimento (ORMOND; GAMONAL; GAMONAL; CARVALHO, 1998).

Os casos descritos na literatura, de pacientes masculinos que sobreviveram, apresentavam cariótipo 47XXY (Síndrome de Klinefelter - cromossomo X extra) – uma alteração hipomórfica com menos mutações deletéreas ou mosaicismos somáticos por mutação de uma só cromátide (BERLIN; PALLER; CHAN, 2002). É uma doença causada por uma mutação que inativa o gene denominado *IKBKG* (*NEMO*), do fator genético kappa B (nuclear kappa B essencial modulador), e este se encontra localizado no braço longo do cromossomo Xq28, cuja incidência está em torno de 1:50.000 nascidos (TRISTÃO, 1995; SUCCI.; ROSMAN; OLIVEIRA, 2011; Pereira, 2010; Omim, 2013). *NEMO/IKK γ* atua como uma plataforma que liga duas proteínas com atividade quinase (*IKK α* e *IKK β*), formando o complexo IKK (NELSON, 2006).

Esse complexo recebe sinais em resposta a citocinas (como o fator de necrose tumoral α – *TNF α* , e a interleucina 1 - *IL1*) no citoplasma e sinais de sensibilidade a dano genotóxico através de *ATM* (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) no núcleo, tornando-se ativo. As moléculas inibidoras de kappa B (*I κ B*) sequestram homô e heterodímeros de *NF- κ B* no citoplasma, suprimindo sua atividade. Entretanto, após a ativação do complexo IKK, este atua fosforilando *I κ B* e o marcando para degradação. A partir desse momento, *NF κ B* pode se translocar para o núcleo onde ativa a expressão de diferentes genes alvo envolvidos nos processos inflamatórios, de resposta imune e de prevenção de apoptose (Israel, 2000; Fusco *et al.*, 2004; Nelson, 2006). O gene *NEMO* é um componente essencial no processo de ativação do Fator Nuclear Kappa B (*NF- κ B*) via de sinalização e nessa patologia está defeituoso (OMIM, 2013).

Assim, a ausência de *NEMO/IKK γ* torna IKK não funcional e impede a atividade de *NF- κ B*. O gene *IKBKG* apresenta 23 kb e está estruturado em nove éxons codificantes e quatro primeiros éxons alternativos não-codificantes (FUSCO *et al.*, 2008). Cerca de 80% dos pacientes com tal síndrome possuem uma deleção envolvendo os éxons 4 e 10 do gene *NEMO*, produzindo uma proteína aberrante não-funcional, na qual 26 novos aminoácidos são ligados aos 133 resíduos codificados pelos éxons 2 e 3 (SMAHI *et al.*, 2000).

A denominação da doença está relacionada às alterações histopatológicas, não específicas, observadas na pele afetada e que acontecem devido à incontinência de melanina dos melanócitos da camada basal na derme superficial (PEREIRA, 2010; LANDY; DONNAI, 1993; Krebs, 1983). A síndrome envolve órgãos e tecidos com origem embrionária, ectodérmica e mesodérmica, podendo se manifestar por

alterações cutâneas e extracutâneas. As lesões cutâneas, geralmente, regredem espontaneamente (YAMASHIRO; NAKAGAWA; TAKADA, 1998).

Entre as manifestações clínicas gerais, podem existir displasias retinianas, cataratas, alopecias e lesões neurológicas (convulsões tônico-clônicas, atraso psicomotor, incluindo microcefalia ou hidrocefalia). Entre as manifestações odontológicas, sobressaem as agenesias dentárias (na dentição temporal e permanente), e alterações do esmalte. Estas alterações dentais, que ocorrem em 80% dos casos, são de considerável importância diagnóstica, pois ao contrário das lesões dermatológicas, vão persistir ao longo de toda a vida (LANDY; DONNAI, 1993). Contudo, a causa exata da incontinência pigmentar ainda permanece oculta (SUCCI; ROSMAN; OLIVEIRA, 2011; SMAHI, 2000).

Na descrição, sinalizam que as células que expressam o cromossomo X mutado são eliminadas seletivamente em torno do momento do nascimento, de modo que as mulheres com exposição à IP apresentam inativação do X de forma extremamente distorcida e causando a variabilidade do quadro clínico apresentado (OMIM, 2013). As razões para a morte celular em mulheres e para causar letalidade no sexo masculino ainda intraútero são desconhecidas (SMAHI, 2000). Complementarmente, estudos genéticos demonstraram que uma segunda doença associada a mutações em IKBKG é a Displasia Ectodérmica Anidrótica com Imunodeficiência (EDA-ID, OMIM #300291). Essa doença ocorre apenas em indivíduos do sexo masculino e está sempre associada a mutações hipomórficas de IKBKG, que reduzem, mas não abolem a atividade de NF- κ B, uma vez que a ausência do gene leva à letalidade de fetos masculinos durante a embriogênese (FUSCO *et al.*, 2008). Interessantemente, os sinais clínicos de meninas com IP e meninos com EDA-ID são marcadamente distintos: enquanto as pacientes com IP não sofrem de imunodeficiência, os meninos com EDA-ID sempre apresentam uma sensibilidade severa a infecções (FUSCO *et al.*, 2008).

Síndrome Antifosfolípideo

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é caracterizada pela presença de anticorpos que se ligam a fosfolípidos de membrana: anticorpo anticardiolipina (ACA), lupus anticoagulante (LAC), e pela molécula de β 2 glicoproteína, responsável pela adesão

da cardiolipina. Esses anticorpos promovem reação contra a célula endotelial em que há liberação de citocinas inflamatórias, com alteração da relação tromboxane-prostaciclina, resultando em mecanismo de hipercoagulabilidade com a formação de microtrombos no leito placentário. O anti- $\beta 2$ glicoproteína I é um co-fator fosfolipídeo com propriedades anticoagulantes. Os anticorpos contra essa proteína são encontrados em cerca de 75 a 80% dos pacientes com SAF, sendo mais específico do que os tradicionais anticorpos (ACA e LAC), motivo pelo qual foi recentemente incluído nos critérios de diagnóstico dessa síndrome. Em até 10% dos casos de SAF os anti- $\beta 2$ glicoproteína I são os únicos marcadores laboratoriais presentes (MATTAR, *et al.*, 2015).

Abortamentos recorrentes do primeiro trimestre (excluindo anomalias cromossômicas), perda fetal tardia, e trombose materna são características da síndrome antifosfolipídeo obstétrica (SAF). Complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal, parto prematuro e óbito fetal também ocorrem com mais frequência em pacientes com SAF do que na população geral (SANTOS, 2015). A SAF pode ser primária ou secundária, podem ocorrer em qualquer faixa etária. Enquanto na forma primária não parece haver predileção de sexo, na SAF secundária (em geral associada ao LES) há claro predomínio do sexo feminino. Em ambas as formas de SAF predominam trombozes venosas profundas de membros inferiores (54%), oclusões arteriais cerebrais (44%) e morbidade gestacional (34%). Entretanto, os fenômenos trombóticos vistos na SAF são ubíquos, atingindo tanto vasos arteriais quanto venosos de tamanhos variados (FAGUNDES *et al.*, 2005).

A SAF catastrófica, primária ou não, constitui forma aguda e difusa da síndrome, com grave acometimento visceral devido à trombose de pequenos e grandes vasos. Uma grave síndrome pós-parto (síndrome HELLP) caracterizada por febre, hemólise, trombocitopenia e hepatite foi previamente associada à presença de anticorpos antifosfolipídeos (FAGUNDES *et al.*, 2005).

A viabilidade da tolerância aos antígenos fetais é resultado da regulação da expressão de quimiocinas, citocinas específicas, restrição da migração de células dendríticas para linfonodos e controle da dinâmica dos níveis de células Treg (células T CD4 e CD8) (COLLINS *et al.*, 2009; ROWE *et al.*, 2011). Com tudo isso, na fase da implantação há estimulação materna de citocinas inflamatórias resultante de reação inflamatória decorrente da invasão e fixação do blastocisto no endométrio. Os níveis elevados de IL-6 e fator inibidor de leucemia (LIF) e IL-1 são observados nessa fase,

assim como aumento de leucócitos (células NK, macrófagos, linfócitos) (GRIFFITH *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017).

A função do TNF- α é igualmente relevante, tendo em vista a rede de sinalização que gera entre o citotrofoblasto e a estrutura uterina, garantindo a invasão embrionária. Esses fatores entram em contato direto com trofoblasto/placenta em desenvolvimento e, por consequência, desvio de funções e/ou alterações exacerbadas podem gerar aborto, pré-eclâmpsia e nascimento prematuro (LINDEHAMMER *et al.*, 2011; ZENCLUSSEN; HAMMERLING *et al.*, 2015).

As manifestações cutâneas em geral são explicadas pela oclusão vascular e representam marca para o diagnóstico e para a necessidade de extensa investigação sistêmica, pois 41% dos pacientes com SAF constituem o primeiro sinal de doença. O livedo reticular, caracterizado por lesões vasculares purpúricas e mosqueadas, com localização, extensão, infiltração e regularidade de padrões diferentes, podendo ser fisiológico ou associado a várias condições, tais como LES e outras condições imunológicas, doenças infecciosas e embolização de colesterol, e as úlceras cutâneas são as lesões dermatológicas mais frequentes (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

A associação entre SAF e livedo reticular (de moderado a grave) é significativa, e usualmente as lesões são disseminadas, infiltradas e com padrão irregular. As úlceras cutâneas normalmente aparecem nas extremidades, embora possam ocorrer em outras áreas, e deixam cicatrizes atróficas. Distinguem-se quatro tipos de úlceras: 1. pequenas úlceras dolorosas na perna, de vasculite livedóide; 2. úlceras grandes semelhantes ao pioderma gangrenoso; 3. úlceras do tipo de Degos; 4. úlceras periungueais. Outras manifestações cutâneas da SAF são tromboflebites, mais comuns em pacientes com SAF primária quando comparados aos controles, hemorragias subungueais em estilhaço (múltiplas lesões em diferentes dedos alertam para ocorrência de eventos trombóticos) e uma variedade de lesões lembrando vasculite, incluindo púrpuras, equimoses, nódulos dolorosos e máculas eritematosas (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

Discute-se a associação de doença de Degos (papulose atrófica maligna), anetodermia, esclerose sistêmica progressiva (ESP), lúpus eritematoso discóide (LED) e linfoma de células T com a síndrome antifosfolípide. Especula-se que pacientes com aparente doença de Degos e anticorpos antifosfolípides positivos tenham SAF com lesões de vasculite livedóide, lembrando papulose atrófica maligna. A anetodermia poderia desenvolver-se devido à isquemia dérmica e conseqüente

degeneração de fibras elásticas. No linfoma de células T, sugere-se que os clones neoplásicos possam induzir a proliferação de linfócitos B com produção de anticorpos antifosfolípidos (SANTAMARIA *et al.*, 2005).

REFERÊNCIAS

Nonsense variants of stag2 result in distinct congenital anomalies. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41439-020-00114-w>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Concepção e desenvolvimento pré-natal. Manual MSD, 2021. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/abordagem-%C3%A0-gestante-e-cuidados-pr%C3%A9-natais/concep%C3%A7%C3%A3o-e-desenvolvimento-pr%C3%A9-natal>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes. Doi:10.1126/science.aay5012.

Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. DOI: 10.1067/mjd.2002.125949.

Genetic and in silico analysis show a role of smad3 on recurrent pregnancy loss. DOI: 10.1080/14647273.2021.1922764.

Trissomy 18 and trisomy 13 Syndromes. DOI: 10.1002/9781119432692.ch58

Aspectos epidemiológicos e obstétricos de mulheres com perdas recorrentes da gravidez em uma maternidade pública do Nordeste do Brasil. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-720320140005007>>. Acesso em: 01 out. 2022.

DE GROUCHY, J. & TURLEAU, C. *Atlas de las Endermedades Cromossômicas*. Barcelona, Marín, 1978.

Essential roles of cohesin stag2 in mouse embryonic development and adult tissue homeostasis. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108014.

EDWARDS, H. et al. Añewtrisomic syndrome. Lancet 1:787, 1960. Disponível em: <<https://www.yumpu.com/pt/document/read/22824825/trissomia-18-ou-sa-ndrome-de-edwards-pediatria-sao-paulo-usp>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Síndrome antifosfolípídica e morbidade gestacional. *Revista Scientia Medica*, Disponível em: <<https://revistaseletronicas.pucrs.br>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Alteração do perfil de citocinas maternas em período gestacional e o diagnóstico de anomalias fetais congênitas: revisão sistemática e estudo pré-clínico. 2022. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/237495>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Os fatores genéticos na perda gestacional. Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/2013-1artigo_de_revisao_3.pdf>. Acesso em: 01 out. 2022.

FUSCO, F. et al. *Clinical Utility Gene Card for: incontinentia pigmenti*. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0463-9>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Óbito fetal em gestações únicas com diagnóstico de trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-26112014-090258/publico/VanessaVignaGoulart.pdf>> acesso em 26/10/2022>. Acesso em: 01 out. 2022.

Fatores Genéticos e Cromossomais na Perda Gestacional: Caso particular do Abortamento de Repetição. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76537/2/32669.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2022

ISRAEL, A. *The IKK complex: an integrator of all signals that activate NF-kappaB?* Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(00\)01729-3](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(00)01729-3)>. Acesso em: 01 out. 2022.

Down Syndrome and Other Autosomal Trissomies. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(1999\)16:2<179::AID-GEPI5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(1999)16:2<179::AID-GEPI5>3.0.CO;2-7)>. Acesso em: 01 out. 2022.

Incontinencia pigmentar: relato de um caso. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.25060/residpediatr-2015.v5n1-08>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome). DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143043>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Gro/tle enables embryonic stem cell differentiation by repressing pluripotent gene expression. DOI: 10.1016/j.ydbio.2014.10.007.

The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19742-5>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/SO100-720320150005220>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Cohesin in gametogenesis. In Current topics in developmental biology. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416024-8.00001-5>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Wnt-dependent t-cell factor-4 controls human extravillous trophoblast motility. DOI: 10.1210/en.2013-2042.

Transitions in cell potency during early mouse development are driven by notch. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.7554/eLife.42930.001>>. Acesso em: 01 out. 2022.

De novo loss-of-function variants in stag2 are associated with developmental delay, microcephaly, and congenital anomalies. DOI: 10.1002/ajmg.a.38207.

Mutations in stag2 cause an x-linked cohesinopathy associated with undergrowth, developmental delay, and dysmorphia: Expanding the phenotype in males. DOI: 10.1002/mgg3.501.

Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS). 2006. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf>. Acesso em: 01 out. 2022.

Perda gestacional recorrente. Acta Obstet Ginecol Port. Disponível em: <http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302022000200177&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 01 out. 2022.

NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. DOI: 10.1093/hmg/11.20.2371.

Factors associated with spontaneous abortion: a systematic review. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200003>>. Acesso em: 01 out. 2022.

OMIM [Genética] - Online Mendelian Inheritance in Man. Disponível em: <<https://www.omim.org/>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Condiloma de Buschke Lowenstein em paciente com incontinência pigmentar. Disponível em: <<http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/536/Condiloma-de-Buschke-Lowenstein-em-paciente-com-incontinencia-pigmentar>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Gestação e a constituição da maternidade. Psicologia em Estudo. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000100008>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de BlochSulzberger: relato de um caso. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abd/a/8q7QjKLXs7R8k7hF99Y9gnn/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 01 out. 2022.

FAS A-670G and Fas ligand IVS2nt A 124G polymorphisms are significantly increased in women with pre-eclampsia and may contribute to HELLP syndrome: a case-controlled study. DOI: 10.1111/1471-0528.15412.

SANTAMARIA, Jesus. Síndrome antifosfolípide. *Revista An Bras Dermatol.*, Departamento de Clínica Médica da UFPR, Paraná; v. 80, n.3, p.225-39, 2005.

SANTOS, Flávia. Acompanhamento da síndrome antifosfolipídeo (SAF) obstétrica. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p.41-46, 2015.

Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. DOI: Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/9783112329047>>. Acesso em: 01 out. 2022.

Conhece esta síndrome? Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000300037>>. Acesso em: 01 out. 2022.

SUGAYAMA, S. M. N.; KIM, C. A. E. Anomalias autossômicas. In: CARAKUSHANSKY, G. *Doenças genéticas em pediatria*. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2001.

Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. DOI: 10.1038/35013114.

Trisomy 18 at 21 years old. DOI: 10.1002/ajmg.1320340309.

Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. DOI: 10.1038/nature14135

Incontinentia pigmenti - síndrome de Block-Sulzberger: relato de caso. *An. Bras. Dermatol*, Rio de Janeiro, v.70, p.231-233, 1995.

Case report: Orthodontic treatment of dental problems in Incontinentia Pigmenti. DOI: 10.1043/0003-3219(1998)068<0281:CROTOD>2.3.CO;2.

APOSTILA DE HEMATOLOGIA CLÍNICA. [s.d.].