

ANOMALII CROMOZOMIALE UMANE

Aspecte genetice în diagnosticul prenatal

**ANOMALII CROMOZOMIALE UMANE: ASPECTE GENETICE
ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL**

Daniela Neagoș, Laurențiu Bohilțea, Ruxandra Crețu
Copyright © 2013 Editura ALL

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

NEAGOȘ, DANIELA

**Anomalii cromozomiale umane: aspecte genetice în
diagnosticul prenatal** / Daniela Neagoș, Laurențiu Bohilțea,
Ruxandra Crețu. – București: Editura ALL, 2013

Bibliogr.

ISBN 978-606-587-142-7

I. Bohilțea, Laurențiu Camil

II. Crețu, Ruxandra

575.116

Toate drepturile rezervate Editurii **ALL**.

Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL**.

Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.

All rights reserved. The distribution of this book outside

Romania, without the written permission of **ALL**,

is strictly prohibited.

Copyright © 2013 by **ALL**.

Editura **ALL** :

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

Distribuție :

Tel.: 021 402 26 30; 021 402 26 33

Comenzi :

comenzi@all.ro

www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Design copertă: Alexandru Novac

PREFAȚĂ

Genetica, al cărei potențial depășește imaginația noastră, a devenit una dintre cele mai fascinante realități ale lumii înconjurătoare. Multitudinea descoperirilor genetice a modernizat știința despre viață și a revoluționat modul în care gândim, acționăm și ne tratăm. Dintre aplicațiile geneticii umane, un deosebit progres s-a înregistrat în perfecționarea testelor de diagnostic prenatal, practică ce „alimentează mitul copilului perfect”. Diagnosticul prenatal permite depistarea precoce a anomaliilor congenitale și reprezintă un act medical complex, înalt informativ, în care geneticianul are un rol esențial în evaluare, diagnostic și sfat genetic.

Lucrarea se adresează studenților, biologilor, biochimiștilor, medicilor, specialiștilor în genetică pentru a deveni posesorii unui amplu spectru de cunoștințe fundamentale, actualizate, în domeniul atât de fascinant al geneticii. Din punct de vedere practic, lucrarea arată că tratarea aspectelor genetice prin tehnici de laborator este realizabilă și că pentru acordarea unui diagnostic într-o anomalie genetică trebuie să știi ce recomanzi și cum interpretezi.

CUPRINS

CAPITOLUL 1

Introducere. Aspecte generale legate de sarcină	11
---	----

CAPITOLUL 2

Embriogeneza normală și patologică	17
2.1. Embriogeneza normală.....	17
2.1.1. Perioada preembrionară	17
2.1.1.1. Gametogeneza	17
2.1.1.2. Spermatogeneza	18
2.1.1.3. Ovogeneza.....	20
2.1.1.4. Fecundația	21
2.1.2. Perioada embrionară	22
2.1.3. Perioada fetală	23
2.2. Embriologia patologică – avortul spontan	24
2.2.1. Cauzele care stau la baza avortului spontan	25
2.2.2. Metode de investigare a avorturilor spontane	30

CAPITOLUL 3

Bazele genetice ale investigațiilor prenatale.....	33
3.1. Principii generale de citogenetică.....	33
3.2. Organizarea materialului genetic.....	34
3.3. Cariotipul uman normal	38
3.4. Patologia genetică umană	43
3.4.1. Aberații cromozomiale numerice	43
3.4.1.1. Poliploidia	43
3.4.1.2. Aneuploidia	44
3.4.2. Aberații cromozomiale structurale	46
3.4.2.1. Aberațiile cromozomiale structurale neechilibrate și sindroame asociate	46
3.4.2.2. Aberații cromozomiale structurale echilibrate și sindroame asociate	52

CAPITOLUL 4

Malformații congenitale și principalele sindroame cromozomiale	57
4.1. Istoricul malformațiilor	57
4.2. Clasificarea malformațiilor	59
4.3. Principalele sindroame cromozomiale	60
4.3.1. Sindroame autozomale	61
4.3.2. Sindroame gonozomale	63

CAPITOLUL 5

Teratogeneza	67
5.1. Aspecte generale.....	67
5.2. Tipuri de anomalii congenitale	69
5.3. Clasificarea factorilor teratogeni.....	70
5.3.1. Factorii genetici	70
5.3.2. Factorii ecologici.....	72
5.3.2.1. Factorii fizici	72
5.3.2.2. Factorii mecanici	73
5.3.2.3. Factorii chimici și medicamentoși.....	73
5.3.2.4. Factorii materni.....	80
5.4. Mecanismele teratogene	81
5.5. Principiile teratologiei clinice	84

CAPITOLUL 6

Screening-ul și diagnosticul prenatal	87
6.1. Screening-ul prenatal	87
6.1.1. Tipuri de screening prenatal	89
6.1.1.1. Screening-ul pentru defecte de tub neural	89
6.1.1.2. Screening-ul în primul trimestru de sarcină (bitestul).....	91
6.1.1.3. Screening-ul în al doilea trimestru de sarcină	94
6.1.1.4. Screening-ul integrat serologic.....	95
6.1.1.5. Ecografia	95
6.2. Metode statistice aplicate în screening-ul prenatal.....	99
6.3. Diagnosticul citogenetic prenatal	100
6.3.1. Metode de diagnostic prenatal	101
6.3.1.1. Amniocenteza standard	101
6.3.1.2. Biopsia vilozităților coriale.....	102
6.3.1.3. Cordocenteza.....	102

CAPITOLUL 7

Tehnici de investigare a genomului uman și aplicațiile lor în diagnosticul prenatal: prezent și perspective	107
7.1. Tehnici de citogenetică clasică – bandarea cromozomială.....	107
7.2. Tehnici de citogenetică moleculară	110

7.2.1. FISH – hibridizare fluorescentă în situ (<i>fluorescence in situ hybridization</i>)	110
7.2.2. Hibridizarea genomică comparativă (<i>comparative genomic hybridization, CGH</i>)	113
7.3. Tehnici de genetică moleculară	113
7.3.1. PCR (<i>polymerase chain reaction</i> , reacția de polimerizare în lanț)	114
7.3.2. QF-PCR (<i>quantitative fluorescence polymerase chain reaction</i>)	115
7.3.3. qRT-PCR (<i>quantitative real-time PCR</i> , PCR cantitativ în timp real)	116
7.3.4. MLPA (<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)	117
7.3.5. Hibridizarea genomică comparativă bazată pe microarray (<i>array comparative genomic hybridization, aCGH</i>)	117

CAPITOLUL 8

Polimorfisme ADN asociate metabolismului folatului și riscul

de apariție a sindromului Down	121
8.1. Date generale	121
8.2. Deficiențele acidului folic în sarcină	124
8.3. Calea metabolică a folatului	125
8.4. Gene implicate în metabolismul folatului	127
8.5. Polimorfismele ADN în populația umană	129
8.6. Polimorfismele genelor implicate în metabolismul folatului și riscul de apariție a sindromului Down	133

CAPITOLUL 9

Sfatul genetic	139
9.1. Consilierea și sfatul genetic	139
9.2. Aspecte etice în diagnosticul prenatal	143

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	147
------------------------------	-----

PLANȘE COLOR	153
--------------------	-----

CAPITOLUL 2

Embriogeneza normală și patologică

2.1. EMBRIOGENEZA NORMALĂ

Embriologia, denumită și anatomia dezvoltării, este știința care se ocupă cu studiul embrionului în toate fazele dezvoltării lui, de la formarea celulei-ou până la naștere și corespunde etapei intrauterine. Etapele fiziologice embriologice sunt: reproducerea (perioada preembrionară a dezvoltării), embriogeneza (perioada embrionară a dezvoltării intrauterine cuprinsă între fecundație și sfârșitul săptămânii a 8-a) și organogeneza (perioada fetală cuprinsă între sfârșitul săptămânii a 8-a de sarcină până la naștere).

2.1.1. Perioada preembrionară

Perioada preembrionară a dezvoltării corespunde reproducerii și se ocupă de studiul gametogenezei (procesul de formare a celulelor sexuale: spermatozoidul și ovulul) și fecundației (unirea spermatozoidului cu ovulul).

2.1.1.1. Gametogeneza

Gametogeneza este un proces biologic complex în urma căruia au loc formarea și maturarea gameților (spermatozoizii și ovulele) care sunt celule haploide, înalt diferențiate, capabile de procreație. Mecanismul particular de diviziune celulară, denumit meioză, precede formarea gameților.

Meioza este un proces caracteristic celulelor sexuale, care asigură un număr constant de cromozomi caracteristic unei specii. Acest lucru este posibil plecând de la o celulă-mamă, diploidă ($2n$), și ajungând, în urma a două diviziuni succesive, specializate (meioza redukțională și cea ecuatională),

la patru celule-fiice, haploide (n). Ulterior, numărul de cromozomi specifici unei celule diploide se va reface în urma procesului de fecundație.

Pe lângă stabilitatea speciei, un alt rol important al gametogenezei este reprezentat de asigurarea variabilității prin recombinări realizate în urma procesului de crossing-over și mutații ale materialului genetic. Asortarea întâmplătoare a cromozomilor în gameți contribuie și ea la marea diversitate genotipică, pentru fiecare dintre cele 23 de perechi existând tot atâtea combinații diferite.

Asemănător diviziunii mitotice, fiecare meioză, redukțională și ecuațională, este divizată în patru faze, definite prin aspectul, dispoziția și dinamica cromozomilor: profază, metafază, anafază, telofază, în timpul cărora celula-mamă suferă procese esențiale de transformare, atât ca garnitură cromozomială (formarea tetradelor cromozomiale), cât și ca structură celulară (mărirea volumului global, mărirea nucleului). Meioza redukțională prezintă o profază mai lungă divizată în cinci stadii: leptoten, zigoten (sinapsa), pachiten (crossing-overul), diploten și diachineza.

Finalitatea procesului de gametogeneză o reprezintă gameții, celule complementare, apte de a fecunda, de a da naștere unui nou individ și, astfel, de a realiza perpetuarea speciei. Ei își îndeplinesc scopul final numai în cadrul fecundației, altfel ei se dezintegrează în tractul genital, dispărând în 24 de ore.

Gameții se deosebesc atât de celulele somatice, cât și între ei, prin rolul fiecăruia în fecundație, aceștia fiind rezultatul spermatogenezei la bărbat și al ovogenezei la femeie. Întregul proces de spermatogeneză/ovogeneză se desfășoară în mod diferit la sexul masculin, respectiv cel feminin, conform necesităților particulare ale fiecărui gamet.

2.1.1.2. Spermatogeneză

Spermatogeneză este un proces complex de diviziune și citodiferențiere prin care se pleacă de la o celulă nediferențiată, diploidă, denumită spermatogonie și se ajunge până la celula gametică, haploidă, denumită spermatozoid. Întreg procesul spermatogenetic începe și se finalizează în gonada masculină (testicul), la nivelul tubului seminifer. Acesta este structurat în mod caracteristic, astfel încât să permită o cât mai bună diferențiere și evoluție a spermatogoniei. Celulele gametice, grupate în pachete sau libere, se localizează aproape de membrana tubulară. În structura tubului seminifer, un rol indispensabil îl au și celulele Sertoli care joacă atât un rol de celule nutritive (nurse cells) pentru spermatogonii, cât și un rol suportiv, de protecție, de fagocitoză și secretor.

La nivelul tubului seminifer există o populație heterogenă de celule germinale, în funcție de surprinderea lor într-un anumit moment al dezvoltării: spermatogonii, spermatogonii intermediare, spermatocite și spermatide.

Momentul producerii diferențierii gametice variază în funcție de sex, astfel la sexul masculin celulele germinale primordiale se diferențiază, prin mitoze succesive, în spermatogonii (tip A, intermediare, tip B) care rămân în stare de repaus de la săptămâna a șasea de viață intrauterină până la pubertate, când tubii seminiferi ajung la maturitate. Spermatogoniile sunt celule germinale nediferențiate, care după aspectul cromatinei nucleare pot fi grupate în spermatogonii de tip A și de tip B.

Spermatogonia de tip A, care poate avea o cromatină „întunecată“ sau „palidă“, se transformă printr-o succesiune de mitoze în spermatogonia de tip B, dar aceste mitoze nu au loc la nivelul tuturor spermatogoniilor de tip A, asigurând astfel regenerarea epiteliului seminifer. Regenerarea poate fi stopată prin factori mutageni care acționează la acest nivel și denaturează celulele de origine ale liniei germinative.

Apoi spermatogoniile (tip B) diploide suferă procesul de mitoză și se transformă în spermatocitele de ordinul I, diploide (perioada de creștere) care se vor transforma prin meioza reducțională în spermatocite de ordinul II, haploide, și, ulterior, acestea trec în urma meiozei ecuaționale în spermatide, haploide (perioada de maturație). În urma unui proces de citodiferențiere denumit spermiogeneză spermatidele se transformă în spermatozoid.

Procesul de maturare a liniilor germinale începe la pubertate și se desfășoară continuu, până la andropauză, când are loc involuția structurilor esențiale în menținerea spermatogenezei. Fazele succesive ale acestui proces sunt vizibile în peretele tubilor seminiferi contorți și au o durată de aproximativ 64 de zile până la definitivare.

Etapa vitală a spermatogenezei o reprezintă faza de diviziune meiotică, atunci când setul cromozomial diploid este redus la jumătate.

Spermatogeneza, prin rezultatul meiozei reducționale, reprezentat de două spermatocite secundare haploide, una cu cromozomul X și cealaltă cu cromozomul Y, dă naștere la două tipuri de gameți (heterogameți), diferiți genetic, cu rol esențial în determinarea sexului genetic.

Spermatozoidul matur are o lungime ce diferă între 40-250 de microni și prezintă următoarele elemente structurale: capul, colul, piesa intermediară, piesa principală și piesa terminală. Rolul funcțional al acestor structuri este fundamental în procesul de fecundație, coada fiind singura regiune ondulantă capabilă de deplasare în tractul genital feminin. Deplasarea se face printr-o mișcare helicoidală determinată de tubulină, cei mai rapizi fiind spermatozoizii cu cromozomul Y; au o mobilitate mai mare, dar o viabilitate mai

mică. Ajung primii pe oviduct, dar și dispar primii. Spermatozoizii prelevați direct din tubul seminifer sunt practic imobili, obținându-și motilitatea după diluția în plasma seminală. Distanța pe care o pot parcurge spermatozoizii umani se estimează la aproximativ 6 m, fiind capabili de o înaintare cu 35-50 de microni pe secundă, la o temperatură de 37 grade Celsius. De regulă, motilitatea este crescută în tractul genital feminin, ea depinzând de contracțiile musculare, de condițiile fiziologice cum ar fi pH-ul (optim 7,5), ionii de clor și de magneziu. Ionii de calciu blochează glicoliza și diminuează motilitatea. Detergenții elimină stratul lipoproteic al membranei celulare a spermatozoidului determinând o imobilizare ireversibilă.

Supraviețuirea spermatozoidului uman în căile genitale feminine nu depășește 2-3 zile, spermatozoizii cu cromozomul X având o viabilitate mai mare.

În patogenic precum ectopia abdominală și criptorhidia inghinală, spermatogeneza este inhibată din cauza temperaturii mai ridicate, determinând sterilitate. De asemenea, în cadrul procesului de gametogeneză pot apărea spermatozoizi anormali ca structură: cap mai mare sau mai mic decât normal, coadă anormală sau dublă sau spermatozoizii pot suferi deformări după trecerea prin tractul genital feminin, pierzându-și puterea de fecundare, determinând sterilitate parțială sau totală.

2.1.1.3. Ovogeneza

Ovogeneza reprezintă totalitatea transformărilor pe care le suferă ovogonia până la stadiul de celulă gametică, aptă de fecundație, denumită ovul. Acest proces are loc atât la nivelul gonadei feminine (ovarul), cât și la nivelul anexelor, pe parcursul unui ciclu cu perioade de diferențiere, maturare, dar și cu pauze, fiind un proces lent și treptat.

Spre deosebire de spermatozoid care se dezvoltă nemijlocit la nivelul tubului contort, ovulul devine, de la un punct, protejat de folicul, structură complexă care prezintă și rol de secreție a foliculinei. La nivelul ovarului maturat, la pubertate, nu se găsesc ovogonii, aspect care reprezintă o particularitate a ovogenezei comparativ cu spermatogeneza.

Procesul de ovogeneză, începe încă din săptămânile 11-12 ale vieții intrauterine și se oprește într-un stadiu intermediar spre luna a 6-a, tot în viața intrauterină – perioada germinativă de multiplicare. La sfârșitul acestei perioade există un număr aproximativ de 6 milioane de ovocite care, odată cu procesul de „atrezie“ și apoi cu degenerarea la naștere, ajung la un număr de 300 000 de celule germinale în stadiul de ovocit primar. Până la pubertate se desfășoară perioada de creștere maturativă după care, ciclic, procesul

de ovogeneză continuă și se termină odată cu ultima ovulație, adică la menopauză. În final, doar 400 de celule germinative vor deveni ovule mature.

Încă din perioada fetală a vieții intrauterine, celulele germinative sunt protejate de foliculi, inițial cei primordiali (diploten, faza meiotică propriuzisă), după care încep să se dezvolte cei primari și cei secundari. Cei care nu involuează după naștere, odată cu ovocitele, rămân în ovar și la pubertate evoluează în folicul terțiar pe baza proliferării granuloasei.

Foliculul de Graaf (foliculul maturizat) este expulzat la suprafața ovarului, se subțiază, se rupe peretele, eliberând astfel ovulul. Pentru ca ovulul să fie matur și să se poată realiza expulzia lui, ovocitul primar își reia diviziunea meiotică înainte de ovulație, deoarece până la pubertate acesta rămâne în diachineză. Diachineza este ultimul stadiu din evoluția fetală, iar la sfârșitul telofazei primare se formează ovocitul secundar și primul globul polar (n). După ovulație se continuă meioza până în metafaza secundară și, apoi, dacă va avea loc și fecundația, se va ajunge la definitivarea procesului, cu unirea celor doi gameți.

2.1.1.4. Fecundația

Fenomenele citologice ale fecundației au fost descrise pentru prima dată în anul 1875 de O. Hertwig, care a observat penetrarea capului spermatozoidului și formarea oului ovular, iar în 1944, Rook și Hertic considerau că prima condiție necesară pentru fecundație este maturizarea ovocitului, stabilind experimental timpul de maturare a ovocitului cuprins în intervalul 3-48 ore.

Fecundația reprezintă procesul de fuziune a spermatozoidului cu ovulul, formând celula-ou (zigot) și restabilind diploidia. Acest proces include un șir de fenomene citologice, care debutează cu captarea spermatozoizilor de către celulele foliculare din jurul ovocitului și se finalizează cu contopirea cromozomilor alcătuind placa metafazică în diviziunea mitotică la prima diviziune segmentară. Astfel, spermatozoidul trebuie să străbată următoarele învelișuri: corona radiata, zona pellucidă și membrana plasmatică, pentru ca în final cele două materiale genetice să fuzioneze.

Evenimentele produse în timpul fecundației sunt următoarele:

- capacitația – pentru a avea loc fertilizarea, spermatozoizii trebuie să ajungă la maturitate în tractul genital feminin, demonstrându-se că puterea lor fecundantă este abolită în afara acestuia. În timpul ascensiunii lor spre trompă, spermatozoizii suferă un ultim proces de maturare denumit capacitație; este un fenomen spontan, dar este mediat și de către celulele foliculare din jurul ovulului, celule care au fost stimulate de hormoni;

- contactul spermatozoidului cu ovulul – odată ajunși la nivelul zonei ampulare a trompei uterine, unul sau mai mulți spermatozoizi traversează celulele foliculare din jurul ovulului, prin acțiunea enzimelor acrozomiale și a acidului hialuronic. Primul spermatozoid care a traversat zona pellucidă pătrunde în spațiul perivitelin și fuzionează imediat cu ovocitul; are loc fuziunea membranei ovocitare cu membrana plasmatică a capului spermatozoidului. Cel mai apropiat spermatozoid va penetra ovulul, reacția de cuplare fiind una imunologică (cu receptorii ovulari), existând, însă, și o atracție chimică. Penetrația ovulului comportă trei faze: atașarea, fuziunea și încorporarea spermatozoidului în ovul;
- reacția corticală – acest proces constă în eliberarea de enzime, prin exocitoză, care odată ajunse la acest nivel determină o reacție de hidrolizare a glicoproteinelor „întărind“ membrana și ținându-i la exterior pe ceilalți spermatozoizi. Rolul reacției corticale este de blocare a polispermiei, adică de a nu mai permite pătrunderea unui al doilea spermatozoid în ovul;
- activarea – reprezintă fenomenele care duc la formarea pronucleilor: materialul cromozomial ce intră odată cu capul spermatozoidului în citoplasma ovulară este complet, iar nucleul spermatozoidului este transformat într-un pronucleu cu un număr de 23 de cromozomi. Spermatozoidul dă naștere înainte de fuziune pronucleului prin degenerarea cozii și a materialului mitocondrial. În același timp și în același mod, nucleul ovocitului formează un pronucleu femel;
- concepția propriu-zisă: reprezintă stadiul final al fecundației, când ambii pronucleii (masculin și feminin) cresc, își pierd membranele și își pun pe linia ecuatorială în comun seturile cromozomiale haploide. Odată cu apariția fusului primei mitoze și dispunerea cromozomilor în placa ecuatorială, fecundația este practic definitivată.

2.1.2. Perioada embrionară

Perioada embrionară, în care are loc diferențierea țesuturilor și a organelor, începe după definitivarea fecundării și durează până la sfârșitul lunii a 3-a intrauterine. În această fază apar foiele embrionare din care se dezvoltă ulterior organele.

În prima săptămână a dezvoltării are loc segmentarea celulei-ou, aceasta reprezentând punctul de plecare pentru absolut toate structurile care urmează a se diferenția și dezvolta. În zigot există tot materialul genetic, toată zestrea celor doi genitori, transmisă prin cele două celule gametice. După fecundație are loc segmentarea zigotului, proces de proliferare celulară, în care în urma primei diviziuni apar primele două blastomere la aproximativ

25-30 de ore, următoarele 4 blastomere la 48 de ore, apoi următoarele 8 blastomere la 72 de ore. Urmează stadiul de morulă caracterizat de 12-16 blastomere. În paralel cu formarea morulei, în primele 3 zile, produsul de concepție avansează spre uter, rămâne aproximativ 72 de ore liber în cavitatea uterină, după care lichidul uterin străbate zona pellucidă (membrana care înconjoară oul) și pătrunde în blastomerele morulei, dislocându-le.

Celulele așezate la periferia oului constituie trofoblastul, care se diferențiază într-un strat profund numit citotrofoblast și un strat periferic – sincițiotrofoblast cu rol în nidație, în primele etape ale placentăției și în debutul circulației uteroplacentare. Apar și primele două anexe embrionare: sacul vitelin și cavitatea amniotică primară.

Din celulele profunde ale discului embrionar se separă endodermul sub forma unor celule plate, iar în interiorul butonului embrionar apare un spațiu ce separă amniosul de celulele embrionare propriu-zise care rămân și formează discul embrionar.

Prin îngroșarea endoblastului, între ectoblast și endoblast ia naștere a treia foiță numită mezodermică. Mezoblastul se va întinde în final în tot discul embrionar intercalat între ectoblast și endoblast, doar în două zone ectoblastul și ectoblastul rămânând lipite.

Discul embrionar tridermic prin curbare va da corpul viitorul făt. Diferențiate complet, foițele embrionare vor da naștere în procesul de embriogeneză, între săptămâna a 4-a și a 5-a, la diferitele țesuturi și organe care alcătuiesc organismul.

Din ectoderm derivă: sistemul nervos, aparatul senzorial, ochii, urechile, glandele endocrine, epidermul și anexele, smalțul dentar, membrana conjunctivă a ochiului cu glandele lacrimale și cristalinelul. Din mezoderm derivă: sistemul osteoarticular, muscular, circulator și aparatul genito-urinar, glandele corticosuprarenale, gonadele fără celulele sexuale, căile genitale, țesutul conjunctiv al dermului și hipodermului, vasele sangvine, sângele și țesutul hematogen, stroma conjunctivă a diverselor organe. Din endoderm derivă: aparatul digestiv și respirator, epiteliul urechii medii, epiteliul vezicii urinare, al uretrei feminine, al uretrei prostatice, epiteliul părții inferioare a vaginului și celulele sexuale.

2.1.3. Perioada fetală

Perioada fetală începe odată cu săptămâna a 13-a de sarcină, succede perioadei embrionare, prezintă o serie de caracteristici principale: creșterea în lungime a corpului, în special până în săptămâna a 20-a; creșterea în greutate

în ultimele săptămâni; maturizarea țesuturilor și organelor; definitivarea înfățișării umane.

În această perioadă continuă procesele de histio- și morfogeneză prin care primordiile de organe se transformă în aparatele și sistemele nou-născutului. Între săptămânile 26-29, fetusul este viabil, chiar dacă se naște prematur, datorită dezvoltării suficiente a plămânilor și vaselor sale; sistemul nervos central este suficient de matur pentru a controla mișcările respiratorii ritmice, precum și temperatura corpului.

În această perioadă fătul crește foarte mult în toate planurile, dimensiunile sale fiind până la sfârșitul celor 42 de săptămâni, următoarele: vertex-călcâi – 50 cm, greutate – aproximativ 3 000 de grame.

2.2. EMBRIOLOGIA PATOLOGICĂ – AVORTUL SPONTAN

Sarcina oprită în evoluție este una dintre problemele fundamentale ale obstetricii contemporane. Avortul spontan reprezintă întreruperea spontană a sarcinii înainte de săptămâna 20 de gestație, cauza fiind una naturală.

Avorturile spontane au loc la aproximativ 40% dintre sarcini. Sarcina se poate opri în evoluție fie în perioada embrionară, fie în perioada fetală. Pierderea produsului de concepție în primul trimestru de sarcină și începutul celui de-al doilea trimestru reprezintă 15-25% din totalul sarcinilor diagnosticate clinic. Riscul de apariție a unui avort spontan la prima sarcină este estimat la 10%, în timp ce la a doua sarcină este 24%, la a treia sarcină este 26%, iar la a patra sarcină este de 32%. De asemenea, avortul spontan în stadiul mic de dezvoltare este frecvent la femeile care nu știu că sunt însărcinate. Majoritatea cercetătorilor acordă cea mai mare pondere avorturilor spontane din primul trimestru de sarcină.

Incidența de infertilitate a fost estimată la 10-15% dintre toate cuplurile. Comparativ cu media din populația generală, a fost observată o frecvență mai mare de avorturi spontane la cuplurile infertile, precum și o rată mai mare a infertilității printre femeile cu avort spontan recurent .

Una dintre cauzele principale ale avorturilor sunt anomaliile cromozomiale, survenite pe parcursul gametogenezei sau fecundației. Avortul spontan recurent în primul trimestru de sarcină este o boală multifactorială, iar cauzele unora (aproximativ 50%) sunt încă necunoscute. O deosebită atenție este acordată factorilor de ordin anatomic, imun, endocrin și infecțios care rămân în obiectivul obstetricienilor (tabelul 2.1.).

Pe lângă multiplii factori medicali care pot opri sarcina în evoluție se conturează și existența unor factori demografici și socio-economici ce pot altera sănătatea reproductivă a femeii și, în consecință, sarcina instalată să fie compromisă. Factorii sociali care pot influența evoluția sarcinii, menționați de diferiți autori, sunt: vârsta înaintată a mamei, apartenența la un anumit grup social, etnia, profesia mamei sub aspectul nocivității, gradul ei de instruire, factorii comportamentali de risc (abuz de alcool, cofeină, nicotină etc.).

2.2.1. Cauzele care stau la baza avortului spontan

Anomalii genetice

Eiben și col. (1990) au efectuat un studiu pe 750 de produși de avort, între săptămânile 5-25 de sarcină; frecvența cariotipurilor anormale a fost de 50,1%. Trisomia a fost predominantă (62%), urmată de triploidie (12,4%), monosomie X (10,5%), tetraploidie (9,2%) și anomalii cromozomiale structurale (4,7%). Trisomiile au fost predominante pentru cromozomii 16 (21,8%), 22 (17,9%) și 21 (10%). Frecvența avorturilor cu anomalii cromozomiale a crescut odată cu vârsta mamei, aceasta a fost semnificativ corelată cu o creștere a ratei trisomiilor 16, 21 și 22 și foarte specific cu trisomiile 18 și 20. Pentru femeile care își doresc o sarcină la vârsta de 40 de ani există o rată de 2-3 ori mai mare de avort spontan, precum și un risc crescut de anomalii cromozomiale.

Turczynowicz și col. (1992) au descoperit, la un cuplu cu un avort spontan, o inversie paracentrică a cromozomului 14, precum și o variantă rară a cromozomului 9p.

Christiansen și col. (1990) au sugerat că unele familii pot avea o predispoziție familială pentru avorturile spontane recurente, care nu se datorează nepotrivirilor dintre parteneri.

Anomalii uterine

Septul uterin, fibromul uterin, sinechia intrauterină și incompetența colului uterin, congenitală sau dobândită, sunt de obicei asociate cu avorturile spontane, deși există controverse cu privire la incidența, clasificarea și rolul acestora în eșecul de reproducere și tratament. Ashton și col. (1988) au raportat o frecvență a anomaliilor uterine de 1,9% în întreaga populație feminină. Incidența anomaliilor uterine asociate cu avorturi recurente a fost cuprinsă între 15-30%.

Septul uterin reprezintă principala anomalie uterină responsabilă pentru avorturile repetate. Rock și Schlaff (1985) au raportat că 83% dintre femeile cu anomalii ale uterului au avut copii fără nicio intervenție efectuată asupra uterului.

Endometrioza este definită ca implantarea de țesut cu epiteliu glandular de tip endometrial și celule stromale în afara uterului. Cel mai frecvent această localizare privește ovarele, peritoneul pelvian și trompele. Endometrioza reprezintă o problemă majoră de sănătate, ea afectând prin diversele sale manifestări circa 7-15% dintre femeile cu vârstă reproductivă. Astfel, ea este identificată în 30% dintre cazurile de infertilitate. A fost semnalată o rată mare de avorturi spontane la femeile infertile cu endometrioză. Mai multe cazuri de infertilitate au fost asociate cu endometrioza nediagnosticată, ambele având un profil imunologic similar.

Factori imunologici și defecte de coagulare

Există controverse cu privire la etiologia factorilor imunologici, considerată a fi o cauză a avorturilor spontane. Avortul mediat imunologic (IMA) este o boală clinică determinată de o reacție imună anormală a mamei împotriva antigenelor embrionare paternale. Sistemul imunitar poate respinge embrionul prin două mecanisme diferite, în funcție de stadiul în care are loc interacțiunea materno-embriionară.

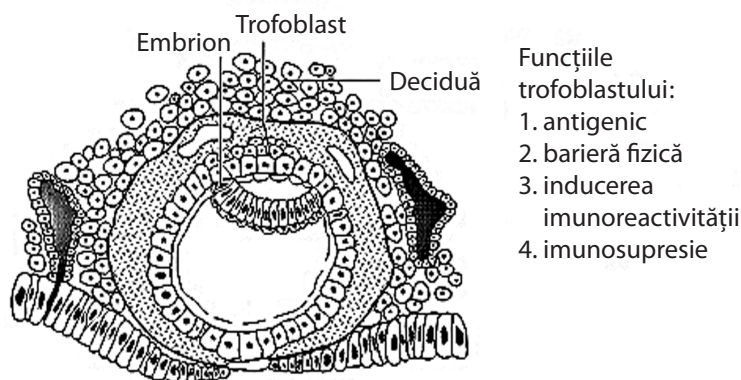


Figura 2.1. Funcțiile trofoblastului (după Bulletti C. și col., 1996).

Activitatea trofoblastului poate asigura dezvoltarea sarcinii. Înainte și după implantare, embrionul poate determina un răspuns maternal normal sau anormal, depinzând de funcțiile trofoblastului (figura 2.1). Este necesară o interacțiune corespunzătoare între trofoblast și deciduă pentru o implantare completă fără respingerea și/sau necroza embrionului.

Atunci când implantarea este completă, ambele răspunsuri imune, celular și umoral, pot cauza avort spontan. Pentru a supraviețui, embrionul trebuie să stimuleze reacțiile imunologice ale mamei pentru a fi protejat de moleculele citotoxice.

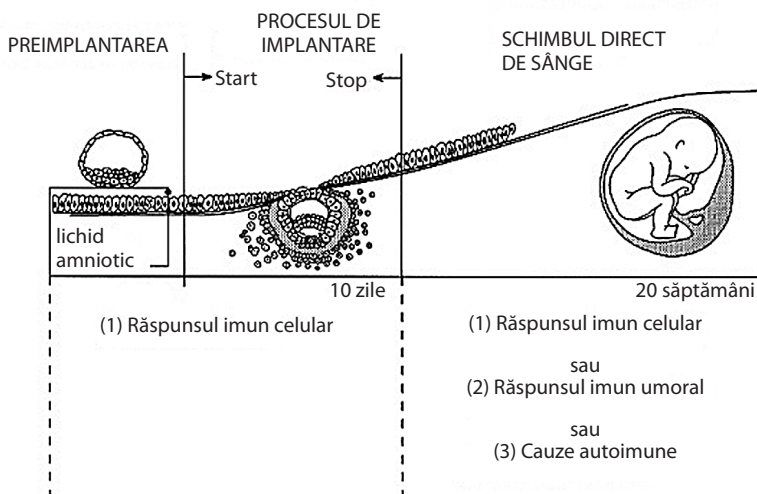


Figura 2.2. Mecanisme imunologice prin care embrionii ar putea fi respinși (după Bulletti C. și col., 1996).

În perioada de preimplantare și până la sfârșitul implantării, imunorejecția mediată celular reprezintă un posibil mecanism pentru IMA, în timp ce răspunsul imun celular, răspunsul imun umoral sau cauzele autoimune pot determina avort în stadiile ulterioare (figura 2.2).

Starea sistemului de hemostază determină evoluția și consecințele sarcinii atât pentru mamă, cât și pentru făt. Au fost publicate mai multe studii, care se referă la rolul considerabil pe care îl au complicațiile trombofilice în moartea intrauterină a fătului. Rai și col. (2002) consideră că una dintre principalele cauze ale avorturilor spontane este trombofilia dobândită sau congenitală.

Carmi și col. (1994) au constatat o creștere semnificativă a avorturilor spontane (48%) în sarcinile cu feți care sufereau de NTD. Eskes și col. (1996) au demonstrat că o deficiență în metabolismul homocisteină-metionină ar putea fi mecanismul care stă la baza patogenezei; a fost identificată la aproximativ 20% dintre cazurile cu NTD și cu avorturi spontane recurente. Autorii au emis ipoteza că ambele forme de eșec ale reproducerii ar putea avea un factor comun, și anume hiperhomocisteinemia, care interferează cu dezvoltarea embrionară, precum și cu funcția vasculară.

Hiperhomocisteinemia este clasificată în trei categorii în funcție de nivelul homocisteinei: severă ($>100 \mu\text{mol/L}$), moderată ($25-100 \mu\text{mol/L}$) și minoră ($16-24 \mu\text{mol/L}$). Hiperhomocisteinemia severă este rezultatul deficiențelor cu caracter autozomal recesiv (în stare homozigotă) în genele cistationin β -sintetaza (CBS) sau metilentetrahidrofolat reductaza (*MTHFR*).

PLANȘĂ COLOR

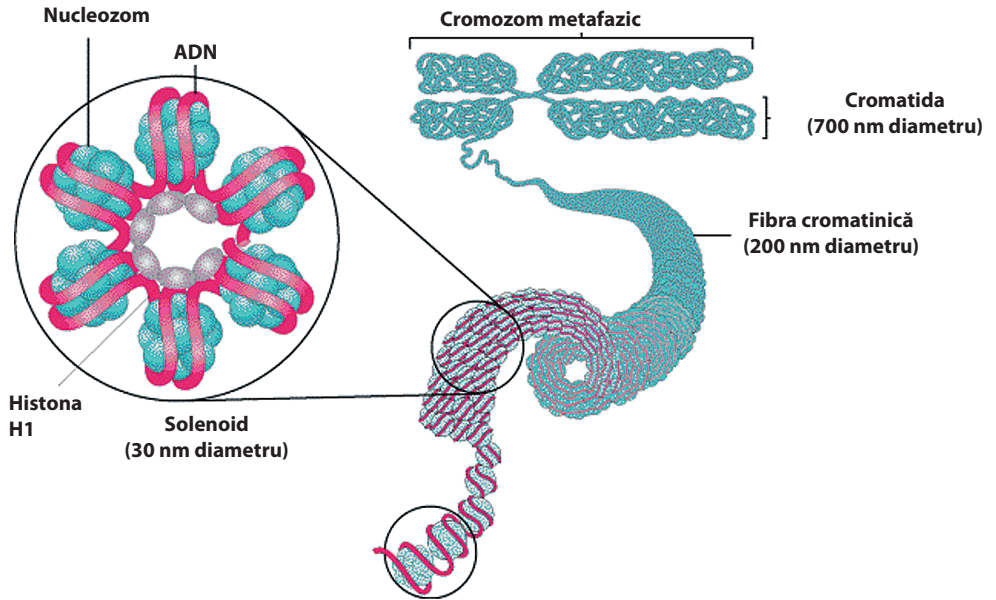


Figura 1. Modelul de împachetare a ADN-ului în cromozomul metafazic.

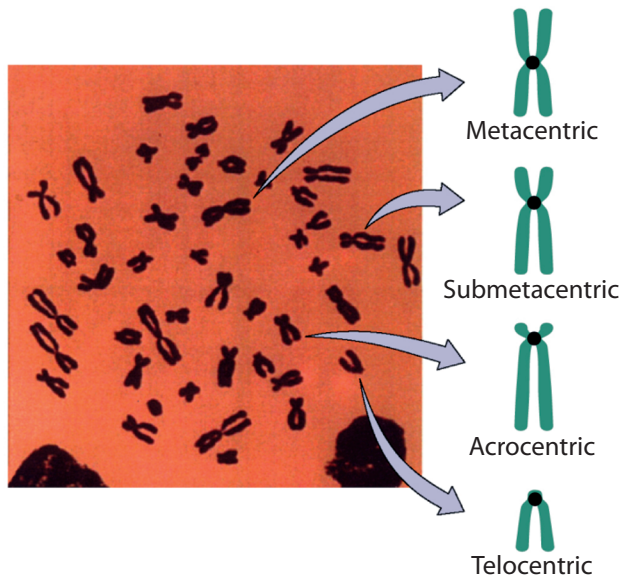


Figura 2. Tipuri de cromozomi clasificați în funcție de poziția centromerului (W.H. Freeman, 2005, Genetics, second edition).



Figura 3. Cariotipul uman.