

ABORTAMENTO RECORRENTE POR ALOIMUNIDADE: RELATO DE CASO

WILLINGTON, Ivana dos Santos¹

WILLINGTON, João Claudio²

CARDOSO, Marcelo Pontual³

LUCCA, Patrícia Stadler Rosa⁴

RESUMO

Este trabalho relata o estudo de caso de uma paciente de 33 anos que apresentou um quadro de abortamentos de repetição inicialmente sem causas definidas, cujo acompanhamento médico foi realizado em um consultório privado do interior do Estado do Paraná, e que as investigações apontaram como causa o fator aloimune. O abortamento recorrente por aloimunidade fundamenta-se na hipótese do desequilíbrio da resposta imune na interação materno-fetal devido à presença de antígenos paternos. Ainda que esta seja considerada uma entidade clínica relativamente rara, sabe-se que o aborto recorrente acontece em cerca de 1%- 5% das gravidezes, e que, no entanto, em aproximadamente 50% dos casos a causa ainda é desconhecida. Dessa forma, considerar desordens de causas imunológicas, como a aloimunidade, deve ser ponderado na investigação de perdas gestacionais consideradas como sem causas conhecidas.

PALAVRAS-CHAVE: Aborto recorrente; reprodução humana; imunologia; aloimunidade.

RECURRING ABORTION BY ALLOIMMUNITY: CASE REPORT

ABSTRACT

This paper reports the case study of a 33-year-old woman who presented with a recurrent abortion with no definite causes, whose medical follow-up was carried out in a private practice in the interior of the State of Paraná, and that the investigations pointed to the alloimmune factor as the cause. Recurrent alloimmunized abortion is based on the hypothesis of imbalance of the immune response in maternal-fetal interaction due to the presence of paternal antigens. Although it is considered a relatively rare clinical entity, it is known that recurrent abortion occurs in about 1% -5% of pregnancies, yet in approximately 50% of cases the cause is still unknown. Thus, considering disorders of immunological causes, such as alloimmunity, should be weighed in the investigation of gestational losses considered as having no known causes.

KEYWORDS: Recurrent abortion; human reproduction; immunology; alloimmunity.

¹ Acadêmica do oitavo período do curso de Medicina no Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: ivana.sw@hotmail.com

² Médico Ginecologista e Obstetra. E-mail: joaoclaudiow@yahoo.com.br

³ Médico Ginecologista e Obstetra, Professor da disciplina de Obstetrícia no Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: drmarcelopontual@me.com

⁴ Doutora Farmacêutica, professora no curso de Farmácia e Medicina no Centro Universitário Assis Gurgacz. E-mail: patricia_lucca@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

O abortamento recorrente (AR) é uma intercorrência obstétrica caracterizada como duas ou mais perdas gestacionais, consecutivas, antes da vigésima semana de gravidez. (BURLÁ et al., 2015) A origem dessa disfunção pode residir em uma diversificada gama de fatores, incluindo: defeito na fase lútea, desordens endócrinas, malformação do trato genital, anormalidades cromossômicas, infecções microbianas, útero displásico, incompatibilidade sanguínea materno-fetal, fatores imunológicos e causas desconhecidas. (LI et al., 2017)

A taxa de ocorrência de abortamentos de repetição, ainda que esta seja considerada uma entidade clínica relativamente rara, acomete cerca de 1% da população mundial em idade reprodutiva (BURLÁ et al., 2015). Mesmo sabendo que este distúrbio aconteça em cerca de 1%- 5% das gravidezes, aproximadamente 50% dos casos a causa ainda é desconhecida. Tais casos ocorrem principalmente no primeiro trimestre e são caracterizados como abortos espontâneos recorrentes inexplicáveis. (CAI et al., 2016)

Estudos indicam que as alterações de ordens imunológicas tendo como principal causa etiológica o fator aloimune chega a 80% dos casos de perdas consideradas inicialmente como sem causas conhecidas. (CAETANO et al., 2006)

Nos últimos anos, estudos recentes apontam que o desequilíbrio na interface materno-fetal desempenha um importante papel na patogênese dos abortos espontâneos recorrentes de causas inexplicáveis, e que as interações entre uma série de citocinas contribuem para que o sistema autoimune materno consiga tolerar o feto considerado como geneticamente incompatível. (CAI et al., 2016) ⁵

Em uma gravidez considerada normal, o embrião será visto como um semi-homenxerto, o qual não será rejeitado pelo sistema imunológico materno, pois este expressa um tipo especial de tolerância ao feto, a aloimunidade, permitindo que a implantação no útero ocorra sem intercorrências. Quando essa tolerância imunológica é quebrada, o aborto espontâneo pode ocorrer. (XU et al., 2015) Tal mecanismo baseia-se no conceito de que antígenos presentes na superfície das nossas células, genes HLA (Antígenos Leucocitários Humanos), irão induzir o reconhecimento de partículas próprias ou externas para o sistema imune adaptativo.

A composição do sistema imune se dá pelas células T e B que irão processar e apresentar os antígenos aos linfócitos. As células T dão origem às células citotóxicas

⁵ Tradução nossa. In recent years, multiple studies have found that immune imbalance at the maternal-fetal interface plays a role in the pathogenesis of URSA, and interactions among an array of cytokines are believed to contribute to the ability of the maternal immune system to tolerate the genetically incompatible fetus.

específicas e as células B diferenciam-se em células produtoras de anticorpos específicos. Cada tipo de célula do sistema imunológico tem uma superfície de contato distinta. Quando um antígeno é processado e apresentado para a célula T, este será associado fisicamente à marcadores de superfície celular resultantes de um grupo de genes, o Complexo Principal de Histocompatibilidade, conhecido como MHC. O MHC humano é localizado no braço curto do cromossomo 6 e codifica os antígenos HLA. (BARINI et al., 1998)

Segundo Silveira (2009), a ocorrência de um status imunológico próprio do período gestacional pode ser evidenciada também pela observação de que algumas doenças de origem auto-imune assumem comportamentos típicos de agravamento ou de atenuação durante o período gestacional, na dependência do padrão de resposta imune que caracteriza a doença de base.

Assim, no que se refere à Imunologia da Reprodução, a placenta e o embrião irão expressar antígenos de superfície (HLA) de origem paterna (50%) e materna (50%). Num modelo de gestação dita como normal, ao reconhecer as informações de origem paterna, a gestante produzirá anticorpos bloqueadores, diminuindo a atividade do seu próprio sistema imunológico e reduzindo a ação das células assassinas naturais, Natural Killer (NK). Essa resposta na gestação normal é conhecida como resposta imune Th2. Já, em gestantes que apresentam abortamento de repetição ou infertilidade por causa aloimune, a resposta imunológica é conhecida como Th1 e a atividade das células NK é aumentada devido à ausência dos anticorpos bloqueadores. (WANG et al., 2016)

Com base nessa proposição, Gonçalves (2008) afirma que a requisição do exame de prova cruzada (cross-match) tem-se tornado muito frequente. Tal exame avalia a existência de anticorpos maternos contra antígenos de histocompatibilidade contidos nos linfócitos paternos (HLA). A ausência destes anticorpos poderia tornar o embrião susceptível à destruição pelo sistema imune. Vale ressaltar que esta é uma exemplificação bastante simplista, visto que, já se tem descritos tipos especiais de HLA (HLA-G e HLA-E, por exemplo), que são específicos da gestação, apresentando menor polimorfismo e uma maior ação moduladora.

Ademais, Gonçalves (2008) propõe que numa visão geral, os tratamentos atualmente prescritos para tal entidade clínica são: a imunização com linfócitos paternos (ILP) para casais submetidos ao cross-match com resultado negativo e imunoglobulina endovenosa para mulheres com aumento percentual de células NK citotóxicas no sangue ou em episódios de não conversão do cross-match quando realizada a ILP. Contudo, o autor aponta que metanálises Cochrane, em termos de taxas de nascidos vivos, não mostraram diferenças

significativas entre placebos e tratamentos, tanto no emprego da ILP como no de infusão endovenosa de imunoglobulina.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente R.R.F, 33 anos, sexo feminino, natural da cidade de Palmas-PR, procurou atendimento em consultório médico em Janeiro de 2013 com quadro de infertilidade há 2 anos. Iniciada investigação a partir de exame físico e laboratorial do casal. Para o conjugue além de exames de função hematológica, hormonal, renal, hepática e também foi realizado espermograma, tais exames não apresentaram alterações. Já a paciente foi avaliada através de rigoroso exame físico, ginecológico, laboratoriais e de imagens, como: ultrassonografia transvaginal e histerossalpingografia, os quais se apresentaram dentro da faixa de normalidade. A partir do mês seguinte, após a conclusão da investigação inicial, optou-se pelo início da indução de ovulação com Citrato de Clomifeno 50 mg/dia com início a partir do terceiro dia do início do ciclo menstrual, por um período de 5 dias e controle ecográfico. Após 6 ciclos de indução e menstruação regular no período a paciente evoluiu com B-HCG quantitativo de 260 ug/dL em 08/08/13.

No exame ecográfico do dia 29/08/13 apresentou gestação tópica, embrião único, com batimentos cardíacos presentes, com saco gestacional bem implantado, sem sinais de descolamento e colo uterino fechado. Na evolução do pré-natal, 30 dias após o primeiro exame, a paciente retorna ao consultório para exames de rotina, sem queixas e ao ser submetida ao exame ecográfico apresentou embrião em óbito compatível com aborto retido de primeiro trimestre. Após informar a família sobre o diagnóstico, optou-se por realização de curetagem evacuadora uterina, procedimento realizado sem intercorrências.

No período entre Janeiro de 2014 até Dezembro de 2015, a paciente foi acompanhada no consultório com controle ecográfico de ovulação e uso intercalado de Citrato de Clomifeno e Menotropina para indução de crescimento folicular e Alfagonodotropina para ajudar no processo de desprendimento do óvulo do ovário, além de Ácido fólico 5 mg e Metformina 850 mg.

Em Janeiro de 2016, paciente apresentou exame de B-HCG positivo e no exame ecográfico demonstrou gestação única, tópica com evolução de 5 semanas e 5 dias e presença batimentos cardíacos fetal. No exame ecográfico de controle evolutivo realizado 22 dias após o primeiro exame, constatou-se divergência no tempo gestacional sendo esperado 8 semanas e 6 dias, no entanto, a medida do embrião foi compatível com uma gestação de 6 semanas e 1

dia, e não foi detectado a atividade cardíaca fetal. Realizada curetagem evacuadora no mesmo período.

No intervalo entre Fevereiro à Julho de 2016, foi realizada extensa investigação para fatores autoimunes, aloimunes, genéticos, infecciosos, anatômicos, hormonais e fatores de coagulação:

- Pesquisa da mutação no gene da protrombina;
- Pesquisa de auto-anticorpos antifosfatidil serina (IgG, IgM e IgA);
- Pesquisa dos anticorpos anti-beta glicoproteína I (IgG e IgM);
- Sorologia para enterovírus B19 (IgG e IgM);
- Pesquisa de anticorpos anti-cardiolipina (IgG e IgM);
- Dosagem: homocisteína no sangue, proteína C, anti-trombina III, Fator VIII, Fator XIII;
- FAN;
- Pesquisa: *Mycoplasma sp.* e *Chlamydia sp.* no colo uterino; estreptococos beta-hemolítico no útero e secreção vaginal;
- Sorologia: Doença de Chagas; Toxoplasmose (IgG e IgM);
- Glicemia de Jejum e Pós-prandial;
- Anticorpo TRAB;
- Teste de Coombs indireto;
- Dosagem de 25-hidroxivitamina D;
- Reação de Prova Cruzada por Microlinfocitotoxicidade (Cross-Match).

A única alteração encontrada foi no exame da Reação de Prova Cruzada (Cross-Match), indicando ausência de anticorpos maternos direcionados contra antígenos leucocitários paternos, levando ao encontro do diagnóstico de abortamentos de repetição por causa aloimune.

A partir de Julho de 2016, baseando-se nestes achados, a paciente foi orientada sobre seu quadro clínico, tratamento e prognóstico, sendo encaminhada para um centro especializado em infertilidade, na cidade de Curitiba, para dar seguimento na investigação dos fatores aloimunes e para a determinação do tratamento, onde foi iniciado processo de imunização específica com anticorpos paternos (ILP).

3. DISCUSSÃO

O AR afeta aproximadamente 5% dos casais férteis, e é classificado como: primário ou secundário, sendo o primário o caso do casal que não tem filhos vivos e o secundário aquele em que obteve ao menos uma gestação com sucesso, independentemente do número de abortos. A literatura demonstra a chance de uma nova perda gestacional é de aproximadamente 24% após duas perdas, 30% após três perdas e 40% após quatro perdas consecutivas. Em boa parte dos casos a causa é desconhecida. (BELLELIS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009)

No que se refere à imunologia da reprodução na investigação da infertilidade, percebe-se que esta é uma questão que está longe de ser simples. Somado a isto, a escassez de estudos clínicos controlados que legitimem protocolos de investigação das alterações imunológicas na fisiologia reprodutiva e tratamentos específicos para tais, torna este assunto bastante controverso quanto a sua relevância e eficácia. Por outro lado, também não há dados convincentes que desmereçam sua importância, o fato é que seria leviano ignorar a sua influência no ciclo reprodutivo.

De acordo com Gonçalves (2008) a maioria das pesquisas em imunologia reprodutiva evidencia a existência de dois grupos particulares que estariam bem indicados para o estudo imunológico: casais com história de abortamento de repetição e falhas repetidas em ciclos de fertilização in vitro quando nenhum outro fator pode ser responsabilizado pelo insucesso do tratamento. Desta forma, os exames do perfil imunológico servem para uma avaliação global do sistema imunológico, que deverá ser interpretada e direcionada a partir da história clínica, somente assim haverá condições de tomar condutas pertinentes para cada caso.

Barini et al (1998) estabelece em estudo que o protocolo da pesquisa do fator aloimune deve ser feita pela tipagem HLA do casal, cultura mista de linfócitos com identificação de fator inibidor no soro materno na resposta celular materna contra linfócitos do parceiro tratados com mitomicina (CML) e reação de prova cruzada por microlinfocitotoxicidade (PC). Assim, considera-se como causa aloimune quando em CML a capacidade do soro da paciente em inibir a resposta autóloga aos linfócitos do parceiro foi menor 50% e/ou quando a prova cruzada entre o soro da paciente e linfócitos do parceiro foi negativa.

A reação de prova cruzada por microlinfocitotoxicidade é um teste empregado para rastrear reatividade humoral pré-gestacional contra células do parceiro na concepção. Células periféricas da mulher são incubadas com soro do parceiro e coradas para detecção de viabilidade celular. Anticorpo contra moléculas do sistema de histocompatibilidade principal

(MHC) das células do parceiro ocasionam citotoxicidade dessas últimas. O teste é feito por quatro variantes. Em paralelo, o soro da mulher é incubado com suas células, o que permite a detecção de autorreatividade e de reatividade não específica. (BELLELIS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009)

A aloimunidade tem sido associada ao aborto recorrente de causa desconhecida, que se estima acometer de 40 a 60% dos casais investigados. (BARINI *et al*, 1998) Em 2000, Barini *et al* propôs um estudo com o objetivo de identificar os fatores mais associados ao aborto espontâneo recorrente durante o período de março de 1993 a março de 1997. Foram avaliadas 175 pacientes com história de três ou mais abortos espontâneos consecutivos em pacientes com idade inferior a 35 anos e/ou dois abortos e idade superior a 35 anos, no Ambulatório de Aborto Recorrente do CAISM/UNICAMP. Dentre as alterações de caráter imunológico, o fator aloimune aparece como a primeira causa de aborto espontâneo recorrente (86,3% dos casos).

Dados estes que corroboram com a investigação para a determinação do perfil imunológico da paciente relatada neste trabalho, visto que, ela detém peculiaridades que a enquadram no grupo de pacientes que possuem boa indicação para a avaliação do sistema imune. Então, a partir do teste de reação cruzada por microlinfotoxicidade indicando ausência de anticorpos maternos direcionados contra antígenos leucocitários paternos, o tratamento encontra-se indicado, mesmo que ainda em caráter probatório quanto a sua eficácia, segundo Gonçalves (2008). Os tratamentos mais amplamente utilizados são a imunoterapia com linfócitos paternos (imunoterapia ativa) e a terapia com imunoglobulina endovenosa – IgEV – (imunoterapia passiva). (AMADOR; SOUZA; OLIVEIRA, 2007)

Silveira (2009) afirma em seu trabalho que o resultado do primeiro estudo duplo-cego aleatório, publicado em 1975 comparando o efeito da imunização da mulher com linfócitos do parceiro versus linfócitos autólogos, observou melhora estatisticamente negativa nos resultados reprodutivos, no grupo tratado com imunização com células do parceiro. A partir de então, inúmeros estudos têm relatado divergência em relação à eficácia da imunização com linfócitos. Em 1994, um estudo de metanálise sobre a imunoterapia com linfócitos do parceiro conclui que esta abordagem terapêutica beneficiaria de 8 a 10 mulheres tratadas. Tais informações destacam que a controvérsia na eficácia da imunoterapia no tratamento dos abortos recorrentes de causa imunológica está longe de ser esclarecida. Em séries não controladas, a taxa de nascidos vivos em pacientes tratadas com linfócitos paternos variou de 50 a 83%. Em estudos randomizados o resultado é conflitante.

Em revisão realizada em 2007 pela Cochrane Library, com o objetivo de avaliar os diversos estudos publicados sobre o uso das diferentes investigações de abortamento e suas formas de tratamento - que poderiam levar a uma melhora nas taxas de gravidez com sucesso – (BELLELIS; CARVALHO; ZUGAIB, 2009), não apontou diferença entre placebos e tratamentos, como imunização com linfócitos paternos ou infusão endovenosa de imunoglobulina, em termos de nascidos vivos. (GONÇALVES, 2008)

A avaliação da eficácia da imunização com imunoglobulina endovenosas nos casos de abortamento imunológico é menos polêmico, já que pelos diversos efeitos que possui a imunoglobulina poderia melhorar a causa alo e autoimune isolada e/ou associadas. Sem dúvida, um importante fator limitante para seu uso é o elevado custo. As dúvidas se concentram principalmente na eficácia da imunoterapia ativa, pois os estudos que a avaliam no decorrer dos últimos anos têm sido em sua maioria falhos, no que se refere à metodologia. Erros e discrepâncias nos critérios de determinação do grupo de pacientes que realmente se beneficiariam desta terapêutica resultam numa incorreta seleção do grupo de estudo e grupo controle. Assim, estudos multicêntricos, placebo controlados, metodologicamente corretos, continuam sendo necessários para maiores esclarecimentos. (AMADOR; SOUZA; OLIVEIRA, 2007)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notória participação do sistema imune no processo reprodutivo, contudo, a investigação do aborto recorrente ainda baseia-se em teorias frágeis e constantemente mutáveis, o que torna difícil a delimitação de limites em testes imunológicos e genéticos. Em razão disso, torna-se primordial dar continuidade em pesquisas com base experimental e epidemiológica para agregar maior credibilidade e esclarecimento na investigação e tratamento dessa entidade clínica. (MATTAR; TRAINÁ; DAHER, 2015)

Além disso, Barini *et al* (2000) destaca que a maior dificuldade a ser superada é a de se obter o diagnóstico mais breve possível, tal feito realça a discrepância encontrada entre o sistema privado e o público. Nas clínicas privadas, após o segundo aborto espontâneo os médicos já tratam de investigar a participação dos fatores imunológicos, já no serviço público, o procedimento é mais complicado, pois não existe pagamento previsto por parte do Sistema Único de Saúde. Neste relato de caso, a paciente procurou assistência privada o que facilitou na extensa investigação laboratorial para o fechamento do diagnóstico. Com isso, percebe-se que é função do obstetra ser criterioso ao examinar com precisão a história clínica e os

exames complementares das pacientes com AR, a fim de prover o melhor tratamento, baseado na mais qualificada evidência científica.

Da mesma forma, deve-se banir rastreios caros e desnecessários, assim como práticas não recomendadas, que vão contra a prática da boa medicina e é, em última análise, um verdadeiro obstáculo no sonho dessas mulheres em se tornarem mães. Atuar com precisão, enxergando de forma holística a paciente com AR e sua família, é garantia se não de uma gravidez com sucesso – nem sempre possível –, de um atendimento humano e digno. (BURLA *et al*, 2015)

REFERÊNCIAS

AMADOR, H.C.O.; DE SOUZA, M.C.B; DE OLIVEIRA, M.R. Fator Aloimune do Abortamento Espontâneo Recorrente: A Imunoterapia pode ser Útil? **JBRA - Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida**. v.11, n. 2, p. 27-34. 2007.

BARINI, R.; COUTO, E.; RIBEIRO, S. T.; LEIBER, S. R.; BATISTA, S. C.; SILVA, J. L.P Abortamento recorrente de causa imunológica: avaliação de um protocolo de investigação e tratamento. **Rev. Bras.Ginecol.Obstet.** v. 20, n. 2, p.83-89. 1998.

BARINI, R; COUTO, E.; MOTA, M.M.; SANTOS, C.T.M.; LEIBER, S.R.; BATISTA, S.C. Fatores Associados ao Aborto Espontâneo Recorrente. **Rev. Bras.Ginecol.Obstet.** v. 22, n. 4, p. 217-223. 2000.

BELLELIS, P.; CARVALHO, M.H.B.; ZUGAIB, M.; Abortamento de causa aloimune: diagnóstico e tratamento. **FEMINA**. v 37, n 5, p 262-265. 2009.

BURLÁ, M.; BRAGA, A.; COULAMY, L. B.; OLIVEIRA, T. S.; DA SILVA, E. P.; VASQUES, F. P. Abortamento de Repetição. **Revista HUPE**. v. 14, n. 2, p.34-40. 2015.

CAETANO, M. R.; COUTO, E.; JUNIOR, R. P.; SIMONI, R. Z.; BARINI, R. Gestational prognostic factors in women with recurrent spontaneous abortion. **São Paulo Med J**. v.124, n.4, p.181-185. 2006.

CAI, J.; LI, M.; HUANG, Q.; FU, X.; WU, H. Differences in Cytokine Expression and STAT3 Activation between Healthy Controls and Patients of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion (URSA) during Early Pregnancy. **PLOS ONE**. p.1-11. 2016.

GONÇALVES, S.P. Imunologia reprodutiva na prática clínica: uma visão crítica. **FEMINA**. v. 36, n.3, p.151-156.2008.

LI, J.; XU, D.; LI,H.-L. Evaluation of failed immunotherapy among patients with negative APLA recurrent spontaneous abortion by serum anticardiolipin antibodies and mononuclear cell of Tim-1. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. v.21, p. 908-912. 2017.

MATTAR, R.; TRAINÁ, E.; DAHER, S. Limites na Investigação Imunológica e Genética eem Aborto Recorrente. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.37, n.3, p.101-104. 2015.

SILVEIRA, J.G.; **Tratamento de Fator Aloimune em Abortamento Recorrente**. 2009. 101f. Dissertação (Pós-Graduação em Patologia) – Instituto de Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre. 2009.

WANG, S.; ZHU, X. Y.; XU, Y. Y.; ZHANG, D.; LI, Y.; TAO, Y.; PIAO, H.; LI, D.; DU, M. Programmed cell death-1 (PD-1) and T-cell immunoglobulin mucin-3 (Tim-3) regulate CD41

T cells to induce Type 2 helper T cell (Th2) bias at the maternal –fetal interface. **Human Reproduction.** v.31, n.4 p. 700–711. 2016.

XU, L.; QIU, T.; QIU, L.; WANG, X.; ZHAO, A.; LIN, Q. Female third party lymphocytes are effective for immunotherapy of patients with unexplained primary recurrent spontaneous abortion: A retrospective analysis of outcomes. **The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.** v.20, p.428–437. 2015.