



## ***Identificação de variantes genéticas associadas com a perda gestacional.***

Sarah Vitarelli Percegoni Vidal<sup>1</sup>, Thais Tinum Santos<sup>1</sup>, Patrícia Andrade Diniz<sup>1</sup>, Larissa Castro Silva<sup>1</sup>, Aline de Jesus Souza<sup>2</sup>, Ayla Mel Gomes dos Santos<sup>1</sup>, Simone de Souza Ventura<sup>1</sup>, Lívia das Graças Amaral Avelar<sup>3</sup>, Aline Aparecida Silva Martins<sup>4</sup>

### **ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **RESUMO**

A perda gestacional pode ser relacionada a uma variedade de fatores genéticos, alterações hematológicas, além de alterações na anatomia uterina. Ainda a idade materna avançada possui relação entre a genética e saúde reprodutiva. Estudos epidemiológicos revelam elevadas taxas de subfertilidade e abortos espontâneos recorrentes, associados a uma gama desses fatores. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os fatores genéticos associados à perda gestacional e promover a divulgação dos resultados com uma linguagem acessível à população, através de um canal de podcast, com a finalidade de ampliar a conscientização e facilitar o acesso a serviços de saúde adequados. O estudo foi realizado através de uma revisão narrativa da literatura. O desenvolvimento do canal de podcast foi realizado através de gravações em ambiente audiovisual com roteiros desenvolvidos a partir dos resultados da pesquisa. Anormalidades citogenéticas representam cerca de 50% das mortes fetais no primeiro trimestre e de 6% a 13% dos natimortos. Dentre as principais alterações se encontram as trissomias dos cromossomos 13, 18, 16, 22 e monossomia do cromossomo X. Alterações em genes relacionados ao ciclo celular também estão relacionadas à perda gestacional pelo fato de desencadear defeitos congênitos e de desenvolvimento graves em embriões. Ainda, as alterações hematológicas, como trombofilia e síndrome antifosfolípido estão relacionadas à perda gestacional. O presente estudo revelou a complexidade das interações genéticas no contexto da perda gestacional, destacando a necessidade premente de colaborações interdisciplinares. A identificação de marcadores genéticos específicos tem o potencial de aprimorar as estratégias de triagem e terapêuticas, enfatizando, portanto, a importância e reconhecimento da interconexão entre fatores genéticos e eventos fisiológicos da gravidez.

**Palavras-chave:** Perda Gestacional; Alterações Cromossômicas, Gravidez.



## ***Identification of Genetic Variants Associated with Pregnancy Loss.***

### **ABSTRACT**

Miscarriage can be associated with a variety of genetic factors, hematological disorders, including changes in the anatomy of the uterus. Furthermore, there is a relationship between maternal age and reproductive health. Epidemiological studies reveal high rates of subfertility and spontaneous abortions linked to a range of these factors. Therefore, this study aims to investigate the genetic factors associated with pregnancy loss and promote the dissemination of results in a language accessible to the population, through a podcast channel with the aim of increasing awareness and facilitating access to appropriate health services. The study was performed through a narrative literature review. The development of the podcast channel was performed through recordings in an audiovisual environment with scripts developed based on the research results. Cytogenetic abnormalities representing around 50% of fetal deaths in the first trimester and 6% to 13% of stillbirths. Among the main alterations are trisomies of chromosomes 13, 18, 16, 22 and monosomy of chromosome X. Mutations in genes related to the cell cycle are also related to pregnancy loss due to the fact that they trigger serious congenital and developmental defects in embryos. Furthermore, hematological changes, such as thrombophilia and antiphospholipid syndrome, are related to pregnancy loss. This research unveiled the complexity of genetic interactions in the context of miscarriage, emphasizing the urgent need for interdisciplinary collaborations. The identification of specific genetic markers holds the potential to enhance screening and therapeutic strategies, underscoring the importance and recognition of the interconnection between genetic factors and physiological events during pregnancy.

**Keywords:** Pregnancy Loss; Chromosomal Alterations; Pregnancy

**Instituição afiliada** – UNA – 1- Discente do curso de graduação em Biomedicina. 2- Discente do curso de graduação em Enfermagem. 3- Professora Adjunta e Coordenadora de Cursos do Centro Universitário UNA. 4- Professora Adjunta do Centro Universitário UNA.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 24 de Agosto e publicado em 04 de Outubro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p309-328>

**Autor correspondente:** Sarah Vitarelli Percegoni Vidal - [sarahvitarelli@yahoo.com](mailto:sarahvitarelli@yahoo.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## INTRODUÇÃO

A gravidez se dá a partir do momento em que o óvulo é fecundado pelo espermatozoide. Ainda que não esteja de fato grávida, a contagem do período gestacional inicia-se no primeiro dia da última menstruação, para facilitar que especialistas consigam datar as 40 semanas da gravidez. Habitualmente, ocorre no útero, sendo que em alguns casos o óvulo é fecundado e permanece fixado nas trompas (ARTAL-MITTELMARK, 2021).

Estudos epidemiológicos demonstram que a taxa de fecundidade por ciclo menstrual é de apenas 20 a 25%, em humanos. Em contrapartida, a subfertilidade, ou seja, a perda gestacional é também elevada com cerca de 30% a 50% de todas as gestações não resultando no nascimento de um bebê saudável. Além disso, estima-se que aproximadamente 25% das mulheres que tentam conceber experimentem pelo menos um episódio de aborto espontâneo (FRANCISCO et al., 2013; HELENO, 2014; MORA et al., 2016).

A perda gestacional pode ocorrer em cerca de 30% das concepções e em 10% das gestações clinicamente reconhecidas. Podendo ser classificada em esporádica e/ou recorrente, sendo essa caracterizada pela interrupção de três ou mais gestações consecutivas antes de 20 a 24 semanas de gestação (BLUE et al., 2019; DIMITRIADIS et al., 2020).

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

Vários fatores associados à perda gestacional são discutidos e analisados. Dentre as causas, aponta-se alterações genéticas, anatômicas, como útero septado, bicórneo, presença de mioma uterino, insuficiência cervical; fatores hormonais, imunológicos e hematológicos. Tais fatores vêm sendo analisados com o intuito de se obter maior compreensão a respeito das causas da perda gestacional, na tentativa de impedir que as futuras famílias passem pelo processo de gestação interrompida antes da concepção do nascituro (FARLAND et al., 2019; JASLOW et al., 2010).

Alterações genéticas são sugeridas como fator mais frequentemente implicado na ocorrência de abortamento e abortamento recorrente. A incidência das alterações cromossômicas, como trissomias, aumenta com a idade materna devido ao comprometimento



da separação cromossômica durante a meiose. Considerando 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 deixou de ser priorizada de início para ser realizada cada vez mais tarde e, com isso, a prevalência das trissomias têm aumentado nas últimas décadas (GOULART, 2014; BLUE et al., 2019).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo identificar as alterações genéticas associadas com a perda gestacional, além de desenvolver um canal de podcast para a divulgação dos resultados em plataformas de áudio. A compreensão das bases genéticas das perdas gestacionais possibilita um melhor entendimento das perdas gestacionais recorrentes, o que possibilitará a busca por meios de saúde adequados. Além de possibilitar que os profissionais de saúde 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.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura conduzida durante o período de 2022 a 2023. A pesquisa envolveu a busca de artigos científicos em bases de dados como Biblioteca Virtual (BVirtual), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), PubMed – National Library of Medicine (NIH), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Manual MSD, Scientia Médica-PucRS, Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVMS), além de repositórios digitais de instituições acadêmicas de renome, como Universidade de São Paulo, (USP), Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Universidade do Porto. As produções científicas foram exploradas, respeitando a singularidade de cada subtema, por meio da aplicação de descritores tais como "Genética", "Genes", "Perda Gestacional" e "Gravidez". Esse enfoque permitiu a seleção criteriosa de materiais que serviram como alicerce metodológico para a compreensão detalhada de cada uma das síndromes abordadas. Os critérios de inclusão incluíram artigos completos e como critérios de exclusão incompletos ou que não estivessem de acordo com o tema da pesquisa. Após a revisão da literatura, os resultados identificados foram estruturados no presente artigo e em roteiros para a realização das gravações dos episódios

## **RESULTADOS**

A perda gestacional conduz à interrupção da gravidez. 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 possui como causa as anomalias cromossômicas. Anormalidades citogenéticas estão presentes em 50% das mortes fetais antes das 20 semanas de idade gestacional e estão presentes em 6% a 13% dos natimortos. Cerca de 40% dos abortos espontâneos possuem alguma alteração cromossômica. A aneuploidia fetal é considerada a causa mais importante de perda gestacional espontânea, principalmente antes da 10ª semana gestacional. Dentre as alterações, destacam-se as trissomias 13, 18, 16 e 22, além da monossomia do X e poliploidias. Contudo, além das alterações cromossômicas, alterações em genes específicos também são associados com a perda gestacional (PAGE & SILVER, 2016; HELENO, 2014).

Não obstante, um fator de considerável relevância é a relação entre as trissomias cromossômicas e a idade materna avançada. Esta associação tem se intensificado nas últimas décadas, à medida que a idade média das mães no momento da concepção tem aumentado substancialmente em muitos países, constituindo-se em uma crescente preocupação na área da genética e saúde reprodutiva (GU et al., 2021; LAUS et al., 2012).

## **SÍNDROME DE PATAU**

A trissomia do cromossomo 13 representa uma das trissomias mais comuns, ocorrendo entre 1 em cada 5.000 nascimentos. Foi descrita pela primeira vez como causa de uma síndrome clínica distinta em 1960 pelo Dr. Patau e colaboradores. A síndrome clínica foi inicialmente caracterizada como "defeitos cerebrais, anoftalmia aparente, fenda palatina, lábio de lebre, pregas símiás, polegares em gatilho, polidactilia e hemangiomas capilares" (SPRINGETT, 2015; PATAU et al., 1960).

A translocação robertsoniana desequilibrada representa uma das causas da síndrome de Patau. Outra causa menos comum é o mosaïcismo, que resulta em 3 cópias do cromossomo 13 em algumas células e duas cópias nas outras. O mosaïcismo é o resultado de um erro de não disjunção mitótica e não está relacionado à idade materna, sendo este um melhor prognóstico da síndrome. No entanto, 20% da síndrome de Patau pode resultar de uma translocação desequilibrada e raramente de mosaïcismo. A sobrevivida média é de 7 a 10 dias em pacientes nascidos vivos, e 90% vivem por menos de 1 ano (PETRY et al., 2013; PEROOS et al., 2012).

O diagnóstico da síndrome de Patau pode ser feito no pré-natal com amostragem de

vilosidades coriônicas, amniocentese ou análise de DNA fetal livre. A ultrassonografia pré-natal após 17 semanas de gestação é mais sensível na detecção de anormalidades da síndrome de Patau, como holoprosencefalia ou outras anomalias do sistema nervoso central, anomalias faciais, anomalias esqueléticas, defeitos renais ou cardíacos e restrição de crescimento que normalmente estão presentes (WATSON et al., 2007).

### **SÍNDROME DE EDWARDS**

A síndrome da trissomia do cromossomo 18 foi descrita pela primeira vez por Edwards e colaboradores (1960) em recém-nascidos com malformações congênitas múltiplas e deficiência intelectual. Sendo a segunda trissomia autossômica identificada no homem, conhecida como Síndrome de Edwards (a primeira síndrome descrita foi Síndrome de Down ou trissomia 21). O mecanismo preponderante na maioria das ocorrências de trissomia completa do cromossomo 18 é a não-disjunção que se manifesta durante a gametogênese, resultando em uma segregação cromossômica defeituosa. 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 e 1:8000 nativos (CAREY, 2020).

Os indivíduos portadores da Síndrome de Edwards têm, entre 90 e 94% dos casos, uma trissomia livre. Em 5 a 10% dos indivíduos acometidos verifica-se mosaicismos. 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. A Trissomia do 18 se caracteriza por ser uma condição com elevada morbidade, resultando em taxas significativamente altas de aborto espontâneo e mortalidade neonatal. A idade média das mães das crianças afetadas é de 32 anos e a dos pais é de 35 anos (BALASUNDARAM & AVULAKUNTA, 2023).

A trissomia do 18 é a alteração citogenética mais comum, ocorrendo cerca de 50% mais frequentemente que a trissomia do 21, e está associada a uma elevada taxa de mortalidade intra-uterina. Estima-se que somente 2,5% dos conceptos afetados alcancem a sobrevivência até o momento do parto, enquanto aproximadamente 30% dos casos que permanecem vivos até o segundo trimestre de gestação completam a gestação a termo (WINK et al., 2001). A mortalidade após o nascimento relacionada a esta síndrome é significativamente alta. Cerca de 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 à vida adulta, caso não apresentem a forma livre de trissomia

(BALASUNDARAM & AVULAKUNTA, 2023).

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 umbilical é única (KROES et al., 2014).

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, polidrânio, 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 apresentar aumento em sua abertura, podendo coexistir com microcefalia. A configuração facial é triangular, caracterizada por uma testa larga e alta, fendas palpebrais estreitas, nariz de dimensões reduzidas, uma boca pequena que exhibe palato ogival, e a presença de 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 diástase dos músculos retos. São essas anomalias que dão a base para o diagnóstico clínico (ROSA et al., 2013).

Achados ultrassonográficos têm sido atribuídos a trissomia do 18 como cisto no plexo coróide, retardo no crescimento fetal, polidrânio (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, 2020). Os achados mais variados, em conjunto com o retardo no crescimento fetal, geralmente levam ao diagnóstico pré-natal depois da 20ª semana de gestação.

### **TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 16**

O cromossomo 16 é um componente genômico de notável extensão, abarcando uma sequência de mais de 90 milhões de blocos de DNA, representando cerca de 3% do material genético nas células humanas. Dentro deste cromossomo, estão localizados aproximadamente 800 a 900 genes que orquestram as instruções necessárias para a síntese de proteínas (STRACHAN & READ, 2019).

Considerada uma aberração cromossômica notável, a trissomia do 16 é observada em cerca de 2% dos casos de abortos espontâneos no primeiro trimestre da gestação, com maior incidência geralmente entre a 8ª e 12ª semana de desenvolvimento embrionário. Uma condição

que afeta gravemente o desenvolvimento embrionário e fetal, além de alterar o perfil epigenético da placenta (TOLMACHEVA et al., 2022).

É fundamental reconhecer que a trissomia completa do cromossomo 16 não dispõe de alternativas terapêuticas conhecidas, assim como as demais trissomias, estando associada à baixíssima expectativa de vida, frequentemente resultando em abortos espontâneos durante o primeiro trimestre gestacional ou, caso nascidos, apresentam uma sobrevida extremamente limitada, sucumbindo pouco tempo após o parto. No entanto, a trissomia do cromossomo 16 em mosaico, uma forma menos severa desta condição, geralmente não requer intervenção médica devido à presença de defeitos mínimos na maioria dos casos (NGUYEN et al., 2020; ARMSTRONG, 2018; ARMSTRONG, 2018; SPARKS, 2017).

As manifestações clínicas abrangem um amplo espectro de anormalidades. Sendo algumas das características típicas dessa condição o pescoço alado, a presença de manchas mongólicas, que resultam de um acúmulo desigual de melanocitos, hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar bilateral, e hipertelorismo. Indivíduos com trissomia do cromossomo 16 podem apresentar um pé com hálux afastado, onde o dedão do pé se encontra anormalmente afastado dos demais dedos. A malformação craniofacial que leva a um nariz achatado também é uma observação comum. Além disso, a criptorquidia, caracterizada pelo não descimento dos testículos para a bolsa escrotal durante o desenvolvimento fetal, e a asplenia, que se refere à ausência anatômica do baço ou à presença de uma função esplênica inadequada, são outras anormalidades que podem estar presentes. Tais manifestações clínicas representam um desafio significativo para a saúde e o desenvolvimento dos indivíduos afetados pela trissomia do cromossomo 16, exigindo uma abordagem médica e de cuidados multidisciplinar para atender às suas necessidades complexas (LAUS et al., 2012; SANCHEZ et al., 1997).

## **TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 22**

A trissomia do cromossomo 22 é uma condição genética rara, associada a uma série de manifestações clínicas que impactam profundamente a saúde e o desenvolvimento dos indivíduos afetados. Esta condição se caracteriza por uma tríplice cópia do cromossomo 22, resultando em uma gama de desafios médicos e funcionais (LUIZ et al., 2021).

Entre as características distintivas observadas em pacientes com essa condição, destacam-se a presença de deficiência intelectual grave, comprometimento visual significativo e deficiência motora nos membros inferiores. Além dessas características, frequentemente são observadas uma série de dismorfismos craniofaciais e manifestações físicas adicionais. Isso inclui alterações oculares, como estrabismo convergente, bem como uma característica

morfológica peculiar denominada "nariz em pico de loro", que se assemelha a um nariz achatado. Essas características repetidamente coexistem com a trissomia do cromossomo 22 e definem-se como características distintivas notáveis em indivíduos afetados por essa condição genética (HEINRICH et al., 2013).

Pacientes também podem apresentar características como crânio assimétrico com achatamento occipital, orelhas grandes com rotação posterior e baixa implantação, acompanhadas de papilomas (verrugas) ou fístulas na região pré-auricular. A região do tórax, por sua vez, revela um pescoço curto e a presença de hérnias, principalmente inguinais, que envolvem uma protusão de órgãos abdominais na região da virilha. As mãos geralmente exibem dedos finos e largos com hipersensibilidade. Já nos órgãos genitais, os homens podem apresentar hipoplasia, incluindo micropênis, enquanto nas mulheres, os órgãos genitais tendem a ser normais. Além das características físicas e craniofaciais, a trissomia está associada a malformações cardíacas significativas, como estenose pulmonar, persistência do canal arterial e coarctação da aorta (HEINRICH et al., 2013).

Sendo uma síndrome rara, sua incidência estimada está entre 1 a 30.000 e 1 a 50.000 nascidos vivos, embora seja encontrada em aproximadamente 6% dos casos de abortos espontâneos. Essa condição genética engloba uma série de síndromes associadas, cada uma com características clínicas distintas e desafios específicos (LUIZ et al., 2021).

Uma das síndromes decorrentes da trissomia parcial do cromossomo 22 é conhecida como síndrome do olho de gato. Os indivíduos afetados por essa síndrome frequentemente apresentam atraso psicomotor significativo, coloboma de íris, que confere a característica de uma pupila de gato, inclinação antimongolóide das fendas palpebrais, papilomas ou fístulas pré-auriculares, orelhas anormais e deficiência cardíaca (ROSA et al., 2010a).

Outra condição resultante da trissomia do cromossomo 22 é a síndrome de Emanuel, que decorre de uma translocação não balanceada entre o cromossomo 11 e o 22 (ROSA et al., 2010b). Já síndrome de DiGeorge, por sua vez, também pode estar associada à translocação do cromossomo 22, manifestando-se com distúrbios mentais leves, defeitos do palato, hipoplasia das asas do nariz e deficiência cardíaca (HEGNER et al., 2016).

Em casos de interação entre o cromossomo 22 e essas síndromes, geralmente ocorre um aborto. No entanto, em situações excepcionais em que esses indivíduos nascem, a esperança de vida é notavelmente reduzida, com uma média de sobrevivência até os 12 anos de idade. É importante ressaltar, no entanto, que as alterações provocadas pela trissomia do cromossomo 22 frequentemente se apresentam de maneira isolada, o que dificulta o diagnóstico clínico. Portanto, a realização de um cariótipo é indispensável para confirmar essa condição genética

(LUIZ et al., 2021).

Além disso, a documentação citogenética referente à trissomia do cromossomo 22 é limitada, e a síndrome não tem sido bem documentada como uma síndrome clínica identificável. Estudos indicam que a síndrome é predominantemente uma condição identificada através de análises citogenéticas. Portanto, a confirmação de um paciente acometido pela síndrome muitas vezes desencadeia o estudo do perfil genético de seus pais, uma vez que as alterações provocadas pela trissomia do cromossomo 22 podem estar relacionadas a fatores genéticos parentais. Essa abordagem é essencial para uma compreensão abrangente dessa complexa condição genética (SCHWARTZ, 2015).

### **SÍNDROME DE TURNER**

A monossomia do cromossomo X trata-se de uma condição caracterizada pela ausência de um dos cromossomos X em um par de cromossomos sexuais, resultado de erros ocorridos durante a divisão celular, levando à formação de uma constituição celular com 45 cromossomos. Tal condição é a principal causa da Síndrome de Turner. Além disso, o cromossomo X desempenha um papel crucial na determinação do sexo e no funcionamento dos órgãos sexuais femininos (GRAVHOLT et al., 2022).

As manifestações clínicas das alterações no cromossomo X estão intrinsecamente associadas à falência ovariana, culminando em uma deficiência hormonal pós-puberal. Paralelamente, o cromossomo X abriga genes que desempenham um papel significativo na regulação tanto da função gonadal quanto da expressão de características clínicas específicas, como a baixa estatura – uma das distintivas marcas da Síndrome de Turner, também reconhecida como síndrome de Ullrich-Turner. Adicionalmente, essas manifestações clínicas suplementares podem exibir variações em termos de gravidade e podem abranger anormalidades cardíacas e renais, entre outras. Conseqüentemente, a Síndrome de Turner emerge como uma condição complexa, cuja etiologia reside na monossomia do cromossomo X, manifestando-se por meio de uma vasta gama de expressões clínicas (ARASKEVI et al., 2018; GRAVHOLT et al., 2022).

A Síndrome de Turner representa uma condição cromossômica que impacta significativamente o desenvolvimento das indivíduos do sexo feminino, sendo a alteração genética mais comum associada ao gênero feminino. Esta síndrome se destaca por apresentar sinais clínicos típicos e características morfológicas distintivas. Embora seja frequente que a Síndrome de Turner seja desencadeada pela ausência completa de um dos cromossomos X, em situações excepcionais, ela também pode surgir como resultado de alterações estruturais que afetam parcialmente um dos cromossomos sexuais, seja o X ou o Y. No entanto, tais ocorrências

são restritas ao sexo feminino (ROBERTS et al., 2013).

A prevalência da Síndrome de Turner é estimada em cerca de 1 em cada 2.500 nascimentos vivos (CUI et al., 2018). Destaca-se também por ser a única síndrome, entre as monossomias cromossômicas, compatível com a vida. Entretanto, a sua prevalência real é consideravelmente inferior à expectativa, visto que aproximadamente 95% dos conceitos com o cariótipo 45, X enfrentam um aborto espontâneo. Essa alta taxa de aborto espontâneo ocorre predominantemente devido a não-disjunções meióticas paternas, uma vez que é mais comum o cromossomo X ser de origem materna. Esse fenômeno contribui para a compreensão da incidência reduzida da Síndrome de Turner na população em comparação com a frequência de não-disjunções meióticas (HOOK & WARBURTON, 2014; WOLFF et al., 2010; ZHONG & LAYMAN, 2012).

As características clínicas distintivas da Síndrome de Turner incluem uma variedade de anormalidades, tais como a disgenesia gonadal, que leva à falta de menstruação, atraso no desenvolvimento puberal, esterilidade, insuficiência ovariana e hipogonadismo primário. Essas manifestações resultam em pouco ou nenhum desenvolvimento mamário, associado à ausência de menstruação. Além disso, características físicas marcantes compreendem pescoço curto e alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, pregas epicânticas, ptose palpebral e micrognatia (SHANKAR & NAGALLI, 2023).

Outras anormalidades frequentemente presentes abrangem palato alto e arcado, tórax alargado, encurtamento do quarto metacarpiano, unhas hipoplásicas e hiperconvexas, linfedema congênito de mãos e pés, cúbito valgo, além da característica típica de baixa estatura. As pacientes com Síndrome de Turner geralmente possuem uma estatura significativamente menor, aproximadamente vinte centímetros, em relação às populações de referência, o que ocorre em cerca de 97% dos casos (ALY & KRUSZKA, 2022).

Para além das características físicas e endócrinas, a Síndrome de Turner pode apresentar uma série de outras alterações, como deficiência auditiva, hipertensão arterial, osteoporose, obesidade, distúrbios visuais, intolerância à glicose, dificuldades de aprendizagem, problemas psicossociais e doenças tireoidianas, bem como outras doenças autoimunes (SHANKAR e NAGALLI, 2023). As doenças cardiovasculares associadas representam uma das principais causas de mortalidade entre indivíduos com Síndrome de Turner e, portanto, uma abordagem abrangente é essencial para o manejo adequado e o bem-estar a longo prazo das pacientes com Síndrome de Turner (GRAVHOLT et al., 2022).

Contudo, é notável constatar um aumento significativo na prevalência de pacientes diagnosticados com Síndrome de Turner, atribuído aos avanços nas técnicas citogenéticas. Tal

fenômeno oferece uma oportunidade substancial para a realização de diagnósticos mais precoces e oportunos, viabilizando a aplicação de intervenções apropriadas e proporcionando um cuidado mais efetivo às portadoras dessa síndrome complexa (ALY & KRUSZKA, 2022).

### **GENES ASSOCIADOS AO CICLO CELULAR**

Mutações encontradas nos genes Stromal Antigen 2 (STAG2) e Transducin-Like Enhancer Of Split 4 (TLE4) estão fortemente associadas à perda gestacional precoce. Ainda que uma transversão T>G extremamente rara na extremidade 5' do primeiro íntron do gene 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, 2018; MULLEGAMA, 2017). 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 (KONINCK et al., 2020, MCNICOLL; STEVENSE; JESSBERGER, 2013).

O TLE4, segundo pesquisas, 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; MECHERO et al., 2019; LAING et al., 2015; MEINHARDT et al., 2014).

Além disso, estudos recentes apontam associação alélica e genotípica de variações do gene Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3 (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).

### **ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

O sistema hematológico, que inclui o sangue e seus componentes, sofre adaptações para atender às necessidades do feto em desenvolvimento e fornecer suporte adequado para a gestação. Essas mudanças garantem o suprimento de oxigênio e nutrientes essenciais para o crescimento fetal. O útero sofre as modificações de hipertrofia e dilatação, necessitando de um aumento da vascularização devido à necessidade de maior perfusão de sangue, assim como na placenta, devido ao aumento progressivo existe uma relação direta entre o acréscimo do fluxo sanguíneo e o incremento correspondente uteroplacentário com a evolução da grossura, que também é igual a um incremento do número de vasos sanguíneos (SOUSA et al., 2002).

Alguns fatores hematológicos que podem estar relacionados a perdas gestacionais, como as trombofilias por deficiência de proteína C e S, mutação do gene da protrombina e mutação do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) (FIGUEIRÓ et al., 2012).

A mutação do fator V Leiden, transição do nucleotídeo G para A na posição 1691 no gene do Fator V, é responsável pelo fenótipo resistência à proteína C reativa. Essa mutação aumenta o risco de crises vaso-oclusivas devido à baixa resposta à proteína C reativa. Gestantes portadoras da mutação do fator V Leiden apresentam maior risco de perdas gestacionais recorrentes em decorrência de trombofilia (ARAGÃO, 2018).

Conforme mencionado por Aragão (2018), a mutação ativante G20210A no gene da protrombina aumenta as situações de protrombina circulante, uma vez que a protrombina é precursora da trombina, promovendo o aumento dos níveis de trombina e gerando um estado de hipercoagulabilidade. O evento trombótico é o resultado final de uma série de fatores genéticos e/ou adquiridos que interagem. Esses fatores incluem condições como idade avançada, imobilidade, trauma, uso de contraceptivos orais, terapia hormonal, presença de câncer/malignidades, idade, gravidez e pós-parto (COLUCCI & TSAKIRIS, 2017).

O gene metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) desempenha um papel importante no metabolismo do ácido fólico, convertendo-o em uma forma mais útil para o organismo, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Durante a gravidez, o ácido fólico desempenha um papel fundamental, visto que está envolvido na síntese de material genético, contribuindo para o crescimento fetal. Pacientes homocigotos para o polimorfismo que codifica a proteína termolábil do gene MTHFR apresentam apenas 50% da atividade enzimática normal, o que

resulta em um quadro de hiper-homocisteinemia, o qual foi associado a inúmeras complicações na gravidez, incluindo perda recorrente da gravidez, pré-eclâmpsia, parto prematuro, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento fetal e diabetes mellitus gestacional (DAI et al., 2021). Além disso, a deficiência de ácido fólico pode interferir na síntese de DNA e divisão celular, o que gera a má formação do sistema nervoso central e distúrbios do tubo neural (UEHARA & ROSA, 2010).

### **SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO**

A Síndrome Antifosfolípideo (SAF) é caracterizada pela presença de anticorpos que se ligam aos fosfolídeos fosfolípidos de membrana: anticorpo anticardiolipina (ACA), lúpus anticoagulante (LAC), e pela molécula de  $\beta 2$  glicoproteínaI, 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. (MATTAR, et al., 2015).

Abortamentos recorrentes do primeiro trimestre (excluindo anomalias cromossômicas), perda fetal tardia, e trombose materna são características da síndrome antifosfolípideo 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 Lupus Eritematoso Sistêmico ES) 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 antifosfolípidos. (FAGUNDES, et al., 2005).

### **CANAIS DE DIVULGAÇÃO**

Após o levantamento dos fatores genéticos associados com a perda gestacional, foram



desenvolvidos canais de publicação através das plataformas Spotify, Youtube e Instagram, os quais foram utilizados para a divulgação das informações com uma linguagem acessível para a população, incluindo famílias que passaram pela perda gestacional, como mulheres tentantes. Foram gravados seis episódios, os quais são divulgados no canal de podcast - Podmamys, disponível em <https://open.spotify.com/show/0SE3jI4eoClcLmgllLSfE> e no canal do youtube, <https://youtu.be/CAbGBknsEHQ>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A compreensão das complexas interações genéticas que estão associadas à perda gestacional é fundamental para o avanço no diagnóstico preciso e no desenvolvimento de estratégias de intervenção eficazes. O estudo traz à luz uma ampla gama de tópicos relacionados à genética e suas implicações na perda gestacional, desde os aspectos fundamentais da gestação até as síndromes genéticas bem estabelecidas.

Ficando evidente que a interconexão entre esses fatores genéticos e os eventos fisiológicos da gravidez é extremamente delicada e multifacetada, destacando a necessidade contínua de pesquisas aprofundadas nesse campo.

No entanto, é importante ressaltar que, apesar dos avanços significativos na compreensão dessas associações genéticas, ainda há muito a ser explorado. A complexidade dos processos genéticos e as múltiplas variáveis envolvidas na perda gestacional exigem uma abordagem interdisciplinar e colaborativa, que envolva geneticistas, obstetras, hematologistas, imunologistas e outros especialistas relevantes.

Dessa forma, é escancarada a necessidade de mais estudos populacionais e funcionais para elucidar os mecanismos subjacentes às variantes genéticas relacionadas à perda gestacional. A identificação de marcadores genéticos específicos pode eventualmente permitir a implementação de estratégias de triagem mais precisas e personalizadas, bem como abrir caminho para possíveis intervenções terapêuticas, enfatizando, portanto, a importância e reconhecimento da interconexão entre fatores genéticos e eventos fisiológicos da gravidez.

Em última análise, este artigo destaca a importância de uma abordagem abrangente na investigação da perda gestacional, reconhecendo a influência dos fatores genéticos juntamente com aspectos fisiológicos e imunológicos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALY, J.; KRUSZKA, P. *Novel insights in Turner syndrome*. Current Opinion in Pediatrics, 2022.
- AOI, H. et al. *Nonsense variants of STAG2 result in distinct congenital anomalies*. Human Genome Variation. 2020.
- ARAGÃO, R. et al. **Revisão sistemática sobre trombofilia na gestação: profilaxia, diagnóstico laboratorial e tratamento**. 2018.
- ARASKEVI, M. et al. *Psychiatrische Komorbidität beim Ullrich-Turner-Syndrom*. Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie, 2018.
- ARMSTRONG, A., GAW, S., PLATT, L. *Mosaic Trisomies 8, 9, and 16*. Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2018.
- ARTAL-MITTELMARK, R. **Concepção e desenvolvimento pré-natal**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.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: 13 set. 2023.
- ASTNER, A., SCHWINGER, E., CALIEBE, A., et al. *Sonographically detected fetal and placental abnormalities associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature*. Prenat Diag, 1998.
- BALASUNDARAM, P., AVULAKUNTA, I. **Edwards Syndrome**. 2023.
- BERGSTRÖM, A. et al. *Insights into human genetic variation and population history from 929 diverse genomes*. Science, 2020.
- BLUE, N.; PAGE, J.; SILVER, R. **Genetic abnormalities and pregnancy loss**. In: *Seminars in perinatology*. WB Saunders, 2019.
- BREMM, J. et al. *Genetic and in silico analysis show a role of SMAD3 on recurrent pregnancy loss*. Human Fertility (Cambridge, England), 2022.
- CAREY, J. *Trisomy 18 And Trisomy 13 Syndromes*. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 2020.
- COLUCCI, G., TSAKIRIS, D. A. *Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2017.
- CUI, X. et al. *A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment*. Intractable Rare Dis Res. 2018
- DAI, C., FEI, Y., LI, J., SHI, Y., YANG, X. *A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications*. Biomed Res Int. 2021.
- DIMITRIADIS, E. et al., *Recurrent pregnancy loss*. Nat Rev Dis Primers, 2020.



- EDWARDS, H. *et al.* **A new trisomic syndrome.** Lancet, 1960.
- FAGUNDES, S. *et al.* **Síndrome antifosfolipídica e morbidade gestacional.** 2005.
- FARLAND, L. *et al.*, **Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes.** Obstet Gynecol, 2019.
- FIGUEIRÓ, E. *et al.* **Marcadores séricos de trombofilias hereditárias e anticorpos antifosfolípidos em gestantes com antecedentes de pré-eclâmpsia grave.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2012.
- FRANCISCO, C. *et al.* **Os fatores genéticos na perda gestacional.** Artigo de Revisão, 2013.
- GOULART, V. **Óbito fetal em gestações únicas com diagnóstico de trissomias dos cromossomos 21, 18, 13 e monossomia do X.** 2014.
- GRAVHOLT, C. H. *et al.* **The changing face of Turner syndrome.** Endocrine Reviews, 2022.
- GU, C. *et al.* **Chromosomal Aneuploidy Associated With Clinical Characteristics of Pregnancy Loss.** Frontiers in Genetics, 2021.
- HEGNER, C. *et al.* **Diagnóstico tardio de síndrome de DiGeorge em criança hipocalcêmica: relato de caso.** Rev. méd, 2016.
- HEINRICH, T., *et al.*, **Live-born trisomy 22: patient report and review.** Molecular syndromology, 2013.
- HELENO, S. **Fatores Genéticos e Cromossomais na Perda Gestacional.** Universidade do porto | Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar, 2014.
- HOOK, E., WARBURTON, D. **Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an original by mitotic loss.** Hum Genet. 2014.
- JASLOW, Carolyn R. *et al.* **Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses.** Fertility and sterility, v. 93, n. 4, p. 1234-1243, 2010.
- KROES, I. JANSSENS, S. DEFOORT, P. **Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases.** Facts Views Vis Obgyn, 2014.
- KONINCK *et al.* **Essential Roles of Cohesin STAG2 in Mouse Embryonic Development and Adult Tissue Homeostasis.** Cell Reports, 2020.
- LAING, A., LOWELL, S., BRICKMAN, J. **Gro/TLE enables embryonic stem cell differentiation by repressing pluripotent gene expression.** Developmental Biology, 2015.
- LAISK, T. *et al.* **The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage.** Nature Communications, 2020.
- LAUS, A. *et al.* **Karyotype/phenotype correlation in partial trisomies of the long arm of chromosome 16: Case report and review of literature.** American Journal of Medical Genetics, 2012.



LUIZ, A. *et al.*, **TRISSOMIA EM MOSAICO DO CROMOSSOMO 22 E INVERSÃO DO CROMOSSOMO 9: UM RELATO DE CASO.** In: II SIBRAGEN - Simpósio Brasileiro de Genética - On-Line , 2021.

MATTAR, R., TRAINÁ, E., DAHER, S. **Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria, 2015.

MCNICOLL, F., STEVENSE, M., JESSBERGER, R. *Cohesin in Gametogenesis.* Current Topics in Developmental Biology, 2013.

MEINHARDT, G. *et al.* **Wnt-Dependent T-Cell Factor-4 Controls Human Etravillous Trophoblast Motility.** Endocrinology, 2014.

MENCHERO, S. *et al.* **Transitions in cell potency during early mouse development are driven by Notch.** eLife, 2019.

MORA, A. *et al.* **Anomalias Cromosômicas en Abortos espontáneos.** Rev Peru Ginecol Obstet, 2016.

MULLEGAMA, S. *et al.* **De novo loss-of-function variants in STAG2 are associated with developmental delay, microcephaly, and congenital anomalies.** American Journal of Medical Genetics Part A, 2017.

MULLEGAMA, S. *et al.* **Mutations in STAG2 cause an X-linked cohesinopathy associated with undergrowth, developmental delay, and dysmorphia: Expanding the phenotype in males.** Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2018.

NGUYEN, Hoang H. *et al.* **Mosaic Trisomy 16 Associated with Left Lung Agenesis, Abnormal Left Arm, and Right Pulmonary Artery Stenosis: Expanding the Phenotype and Review of the Literature.** Journal of Pediatric Genetics, v. 11, n. 04, p. 324-332, 2020.

OMIM. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. Disponível em: <https://www.omim.org/>, 2023.

PAGE, J.; SILVER, R. **Genetic causes of recurrent pregnancy loss.** Clinical obstetrics and gynecology, 2016.

PATAU, K, *et al.*, **Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome.** Lancet 1960.

PEROOS, S. *et al.* **Longevity and Patau syndrome: what determines survival? Case Reports,** 2012.

PETRY, P. *et al.* **Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil.** American Journal of Medical Genetics Part A, 2013.

RAGUEMA, N *et al.* **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.** Bjog: An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology, 2018.

ROBERTS, A., *et al.* **Noonan syndrome.** Lancet, 2013.

ROSA, R. *et al.* **Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos.** Revista Paulista de Pediatria, 2013.



- ROSA, R. *et al.* **Características clínicas de uma amostra de pacientes com a síndrome do olho do gato.** Revista da Associação Médica Brasileira, 2010a.
- ROSA, R. *et al.* **Variabilidade fenotípica na síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22) (síndrome de Emanuel).** Revista Paulista de Pediatria. 2010b.
- SÁNCHEZ, J. *et al.* **Severe fetal malformations associated with trisomy 16 confined to the placenta.** Prenat Diagn, 1997.
- SANTOS, F., JESUS, N. **Acompanhamento da síndrome antifosfolípido (SAF) obstétrica.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, 2015.
- SCHWARTZ, S. *Molecular Cytogenetics and Prenatal Diagnosis*, 2015.
- SHANKAR, N., NAGALLI, S. *Turner Syndrome*, 2023.
- SPARKS, T., THAO, K., NORTON, M. **Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes?**, 2017.
- SPRINGETT, A. *et al.* **Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 european countries, 2000-2011.** American Journal of Medical Genetics Part A, 2015.
- STRACHAN, T., READ, A. *Human molecular genetics*. Boca Raton, Fl Crc Press, Taylor & Francis Group, 2019.
- SUGAYAMA, S., KIM, C. **Anomalias autossômicas.** In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças genéticas em pediatria.** Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2001.
- TOLMACHEVA, E. N. *et al.* **Identification of differentially methylated genes in first-trimester placentas with trisomy 16.** Scientific Reports, v. 12, n. 1, p. 1166, 2022.
- UEHARA, S., ROSA, G. **Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica.** Revista de Nutrição, 2010.
- WATSON, W. *et al.* **Sonographic Detection of Trisomy 13 in the First and Second Trimesters of Pregnancy**, 2007.
- WINK, D. *et al.*, **Síndrome de Edwards.** Porto Alegre, 2001.
- WOLFF, D, *et al.* **Laboratory guideline for Turner syndrome.** Genetics in Med. 2010.
- ZHONG, Q. LAYMAN, L. **Genetic considerations in the patient with Turner syndrome- 45,X with or without mosaicism.** Fertil Steril, 2012.