

Imuno – histoquímica

Painel de infertilidade

Infertilidade

A infertilidade é caracterizada pela impossibilidade de um casal conceber um filho após o período de um ano de atividade sexual regular e sem o uso de métodos contraceptivos.

Estima-se que 15 a 20% dos casais em idade reprodutiva necessitam de formas de reprodução assistida para que haja sucesso na concepção de sua prole. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade acomete de 50 a 80 milhões de pessoas no mundo e 8 milhões no Brasil.

Em grande parte dos casos, a causa da infertilidade permanece desconhecida, mas pode estar associada a diversos fatores, como: diabetes, doenças cardiovasculares, infecções sexualmente transmissíveis (IST), câncer e desordens do sistema reprodutor. Disfunções no sistema imunológico também têm grande participação na patogênese.

Apesar de acometer homens e mulheres, a infertilidade acaba por ter maior sobrecarga psicológica na população feminina, na qual estima-se de 30 a 35% dos casos. O restante associa-se aos homens e a ambos. Dessa maneira, a avaliação diagnóstica da infertilidade normalmente tem um maior foco na identificação de doenças e disfunções que afetam o sistema reprodutor feminino.

DB Patologia

O papel do sistema imunológico na fertilização

O sistema imunológico participa ativamente do processo de fertilização. Por meio dele, ocorre uma série de mecanismos que contribuem para o curso normal da gestação. Por isso, disfunções nas células imunológicas são relacionadas às causas de infertilidade feminina. Na endometriose, por exemplo, já é bem estabelecido o aumento dos níveis de citocinas no plasma e no fluido peritoneal.

MHC/HLA:

Durante a gestação, para que o feto não seja reconhecido e rejeitado pelo organismo materno, é necessário que haja imunotolerância materno-fetal, que ocorre principalmente pela modulação da expressão das moléculas do gene HLA-G (*Human Leukocyte Antigen*), que fazem parte do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*MHC – Major Histocompatibility Complex*). As proteínas do HLA-G são expressas pelas células do trofoblasto extraviloso (TEV) e interagem com as células *natural killers* (NK) do útero materno, levando à inibição de sua atividade citolítica.

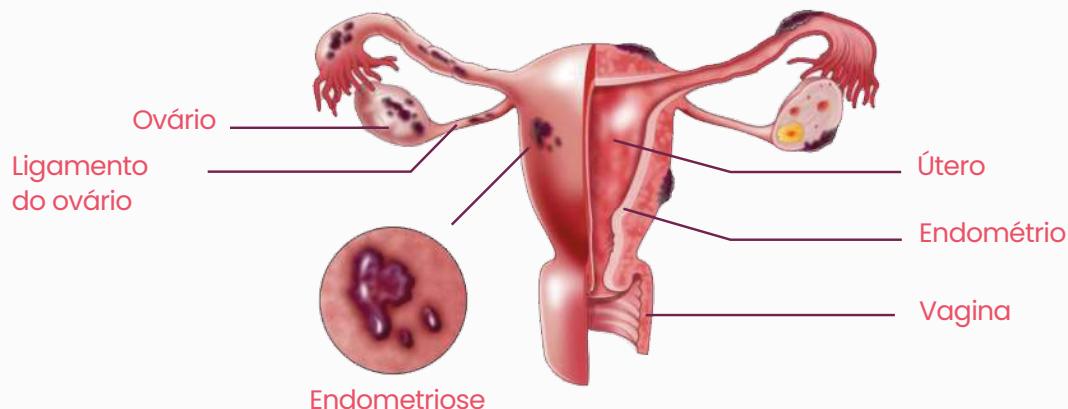
Células NK:

As células *natural killers* são um subtipo de linfócitos que fazem parte da primeira linha de defesa do sistema imunológico. Além de reconhecer antígenos estranhos, elas também têm importante participação no processo de concepção, auxiliando no desenvolvimento placentário, na angiogênese e na tolerância materno fetal. No endométrio, são chamadas, especificamente, de células NK endometriais e constituem uma das populações de leucócitos mais abundantes no tecido endometrial durante a janela de implantação. Embora sejam essenciais, contribuindo positivamente no desenvolvimento da gestação, alterações em seu número e função podem levar a complicações.

Endometriose

Apesar de muitos outros fatores serem determinantes, a endometriose é considerada uma das principais causas da infertilidade feminina. Cerca de 50% das mulheres inférteis são diagnosticadas com a doença e sabe-se também que mulheres com endometriose podem ter um risco até duas vezes maior de infertilidade.

Atingindo principalmente a idade reprodutiva, a endometriose se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina que responde a estímulos hormonais e que leva a um processo inflamatório. Essa inflamação causa resistência à progesterona, potencialização da ação do estrogênio e sinalização imunológica exacerbada, o que desencadeia alterações no tecido endometrial, podendo culminar em falhas reprodutivas.



Acometimento da endometriose nas diversas regiões do sistema reprodutor feminino.

Sua etiologia não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que influências genéticas, imunológicas e ambientais estão envolvidas. Eventos, como: superexpressão de metaloproteinases de matriz, ação de ativadores de plasminogênio e indução de moléculas de adesão, podem ser a causa da adesão das células endometriais, as quais se proliferam e invadem o tecido peritoneal, além de causar a destruição local da matriz extracelular.

O diagnóstico da endometriose é de extrema importância, sobretudo na avaliação e no acompanhamento dos processos de implantação e fertilização.

Endometrite crônica

A endometrite crônica é uma doença inflamatória local que apresenta como característica a presença de infiltrado de plasmócitos no estroma endometrial.

Também é muito apontada como possível causa da infertilidade e de abortamentos, estando presente em até 46% das mulheres inférteis e em cerca de 14% das pacientes com recorrentes falhas na implantação do embrião.

O diagnóstico se dá pela identificação dos infiltrados plasmocitários no estroma endometrial.

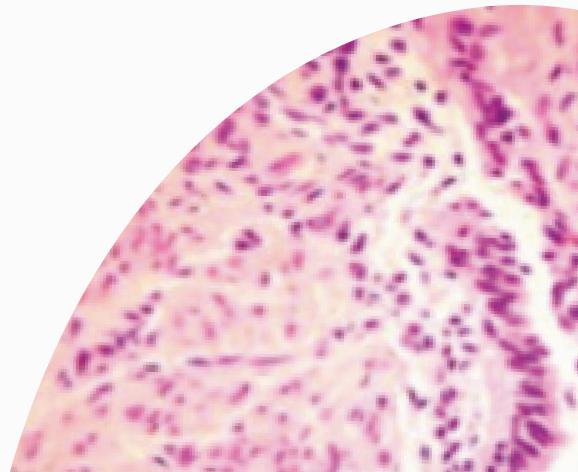
Diagnóstico da infertilidade

Os exames de imagem são amplamente aplicados no diagnóstico de doenças do aparelho reprodutor feminino por permitirem a visualização anatômica das estruturas e a identificação de variações patogênicas.

A ultrassonografia geralmente é o método de escolha inicial para o diagnóstico de possíveis causas da infertilidade, por permitir o acesso à morfologia dos ovários e do útero e também por seu baixo custo. Alguns estudos já demonstraram que o diagnóstico ultrassonográfico tem acurácia próxima ou equivalente à ressonância magnética e à laparoscopia/histeroscopia.

A histerossalpinografia analisa o útero e as tubas, onde é possível visualizar a anatomia do sistema reprodutor feminino. Em relação à laparoscopia, é um método bem menos invasivo e que não necessita de anestesia geral, tornando-se, muitas vezes, uma alternativa mais viável no diagnóstico da infertilidade. Por outro lado, a sonohisterografia (variação da ultrassonografia transvaginal), por vezes se mostra mais sensível, permitindo identificar regiões de oclusão nas tubas uterinas. A videolaparoscopia é o padrão ouro na investigação das causas da infertilidade, principalmente no diagnóstico da endometriose. Proporciona uma visão panorâmica da anatomia pélvica e permite a identificação de graus da obstrução tubária, uma de suas principais vantagens é a possibilidade de tratamento por "correções cirúrgicas", como: cauterizações e liberação de tecidos aderidos.

Corte histológico exibindo endometriose mista (glândular e estromal).

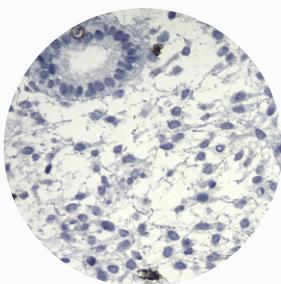


A imuno-histoquímica no diagnóstico da infertilidade

O painel de infertilidade permite a identificação de biomarcadores endometriais por reações antígeno-anticorpo. É muito importante na avaliação dos mecanismos que podem estar associados à infertilidade e também no acompanhamento da implantação e da fertilização.

O diagnóstico imuno-histoquímico se dá pela identificação dos antígenos de superfície das células do sistema imunológico, os principais marcadores do painel são: CD56, BCL6, PGP9.5 e CD138.

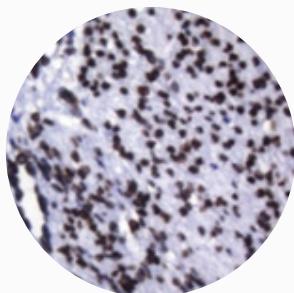
CD56



Reação imuno-histoquímica positiva para CD56 em endométrio.

O CD56 é um receptor de superfície presente nas células NK e sua identificação nos exames imuno-histoquímicos pode ser aplicável no diagnóstico de imunodeficiências e prognóstico de leucemias e mielomas. É também um marcador importante no acompanhamento de fertilização ou reprodução assistida, já que mecanismos imunológicos anormais podem estar envolvidos na infertilidade. Para a aceitação ou a rejeição do embrião, é necessário um perfeito equilíbrio da função das células NK. Portanto, a expressão de CD56 nessas células está relacionada ao processo normal de fertilidade, sendo um importante preditor de sucesso na gravidez.

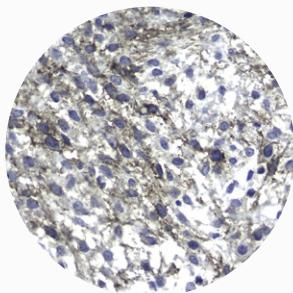
BCL6



Reação imuno-histoquímica positiva para BCL6 em endométrio.

Grande parte das mulheres com infertilidade apresentam superexpressão da proteína do B-Cell Lymphoma 6 (BCL-6), a qual é considerada um biomarcador de endometriose. O gene que a codifica, BCL-6, contribui no controle do ciclo, na diferenciação celular e na inibição da apoptose, de modo que a BCL-6 superexpressa é associada ao aumento da proliferação celular. A proteína também estimula a expressão de citocinas e está envolvida na resistência à progesterona. Na reação imuno-histoquímica, sua superexpressão em mulheres com infertilidade inexplicada é um fator prognóstico para o resultado da fertilização *in vitro*.

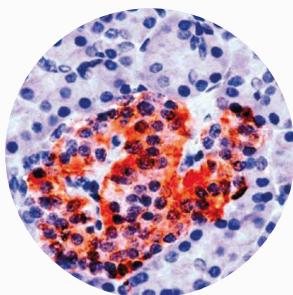
CD138



Reação imuno-histoquímica positiva para CD138 em endométrio.

A glicoproteína de sulfato de heparina transmembranária (CD138) é expressa em estágios distintos de diferenciação das células linfáticas. Considerando a dificuldade na distinção entre plasmócitos, fibroblastos e monócitos, a identificação da CD138 pela imuno-histoquímica é de grande valia no diagnóstico de endometrite crônica, indicando a presença de plasmócitos. É também aplicável no prognóstico reprodutivo.

PGP9.5



PGP9.5

Muitos estudos demonstram a sensibilidade e a eficácia do diagnóstico da endometriose pela detecção de fibras nervosas, por meio de biópsias endometriais e imuno-histoquímica. A proteína PGP 9.5 (*Protein Gene Product 9.5*) é um importante biomarcador na doença, pois é expressa em todos os neurônios e as fibras nervosas.

Confira os exames do portfólio DB relacionados ao diagnóstico da infertilidade.

EXAMES RELACIONADOS

CÓDIGO DB	EXAME	MATERIAL
BIOP	Anatomopatológico de biópsias gerais	Amostra em formol
IHQ	Imuno-histoquímica - painel de 5 marcadores	Bloco de parafina
ALICE	Análise da endometrite crônica	Biópsia endometrial
CGT600	Teste de compatibilidade genética 600	Sangue total
APOC	Análise de produtos de concepção	Sangue total e restos ovulares
DELY	Estudo de microdeleção no cromossomo Y	Sangue total
SRYS	SRY - sequenciamento	Sangue total
ESPER	Teste de fragmentação do DNA espermático	Esperma congelado
KIRGE	Genotipagem KIR	Sangue total
KIRHLA	Genótipo KIR + HLA classe I e II	Sangue total

Referências

AGILENT. CD138 (Dako Omnis). Disponível em: [https://www.agilent.com/en/product/immunohistochemistry/antibodies-controls/primary-antibodies/cd138-\(dako-omnis\)-76251](https://www.agilent.com/en/product/immunohistochemistry/antibodies-controls/primary-antibodies/cd138-(dako-omnis)-76251). Acesso em: ago. 2020.

BOR GHT M.V. WYNS C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Mar, 2-10.

DISHUCK CF et al. Advanced Imaging in female infertility. Curr Urol Rep. 2019 Nov; 16;20 (11): 77.

EVANS-HOEKER E. et. al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis. Reprod Sci. 2016 Sept, 1234-41 (9).

GLOVER L.E. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. Am J Reprod Immunol. 2018 Jan, 79 (3).

KAMEL R.M. Management of the infertile couple: na evidence-based protocol. Reprod Biol Endocrinol. 2010 Mar, 8:21.

KITAYA K. et al. Chronic Endometritis: Potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. Am J Reprod Immunol. 2016 Jan, 13-22 (1).

KOFOD L. et al. Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization. Am J Reprod Immunol. 2017 Sept; 78 (3).

LEICA BIOSYSTEMS. Produto de gene de proteína 9.5. Disponível em: https://shop.leicabiosystems.com/global_pt_PT/ihc-ish/ihc-primary-antibodies/pid-protein-gene-product-95. Acesso em: ago. 2020.

MONSEUR B.C. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and infertility treatment: a population-based survey among United States women. J Assist Reprod Genet. 2019 May, 36 (7).

Mulheres e Saúde: Evidências de hoje, agenda de amanhã. Organização Mundial da Saúde. 2009. Disponível em: https://www.who.int/eportuguese/publications/Mulheres_Saude. Acesso em: ago. 2020.

NEWS.MED.BR. 2009. Endometriose: diagnóstico por detecção de fibras nervosas em biópsia endometrial mostra resultados promissores em estudo publicado na Human Reproduction. Disponível em: <https://www.news.med.br/p/medical-journal/40053/endometriose-diagnostico-por-deteccao-de-fibras-nervosas-em-biopsia-endometrial-mostra-resultados-promissores-em-estudo-publicado-na-human-reproduction.htm>. Acesso em: ago. 2020.

TANBO, T. FEDORCSAK, P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jun, 658-67 (6).

TUM A.K.A. et al. Biomarcadores para o diagnóstico de endometriose. BJSCR. 2019 Abr, 90-94 (2).

https://www.gfmer.ch/Books/Reproductive_health/Monitoring_IVF.html

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4114595/mod_resource/content/1/Infertilidade%20-%20Livro%20de%20Rotinas%20em%20Ginecologia%20Cap%2010.pdf

Saiba mais

✉ sac.patologia@dbdiagnosticos.com.br
☎ 08006430376