

Raccomandazioni di Assistenza  
ABORTO SPONTANEO & RICORRENTE

2001

A cura del Gruppo di Studio SLOG:  
M.Busacca, (coordinatore), D.Faden, G.Marelli, M.W.Ossola

<b>1. ABORTO SPONTANEO</b> .....	<b>3</b>
1.1 DEFINIZIONE E DATI EPIDEMIOLOGICI .....	3
1.2 ABORTO PRIMO TRIMESTRE: DIAGNOSI ECOGRAFICA.....	3
1.2.1 Aborto Spontaneo Completo .....	3
1.2.2 Aborto Spontaneo Incompleto.....	3
1.2.3 Blighted Ovum.....	3
1.2.4 Aborto Interno.....	4
1.3 ABORTO II TRIMESTRE .....	4
<b>2. ABORTO ABITUALE</b> .....	<b>5</b>
2.1 DEFINIZIONE E DATI EPIDEMIOLOGICI .....	5
<b>3. CAUSE</b> .....	<b>5</b>
3.1 TROMBOFILIA.....	5
3.1.1 Meccanismo d'Azione.....	6
3.1.2 Terapia .....	7
3.2 AUTOIMMUNITA'.....	7
3.2.1 Eziopatogenesi dell'Aborto .....	8
3.2.2 Esami Ematochimici da Eseguire in Paziente Poiabortiva per Escludere Patologia Autoimmune.....	8
3.2.3 Rischio di Ricorrenza dell'Insuccesso Gravidico Senza la Terapia.....	8
3.2.4 Terapia .....	9
3.2.5 Immunoglobuline endovena IVIG .....	9
3.2.6 Esiti Gravidici .....	10
3.3 ALLOIMMUNITA' .....	10
3.3.1 Prevenzione dell'Aborto su base Alloimmune Mediante l'Uso di Immunoglobuline Endovena (IVIG).....	11
3.3.2 Esami da Eseguire in Paziente Poliabortive Sine Causa per Evidenziare Cause Alloimmuni .....	12
3.4 FATTORI ANATOMICI .....	12
3.4.1 Difetti Mulleriani.....	12
3.4.2 Utero unicorne.....	12
3.4.3 Utero didelfo.....	12
3.4.4 Utero bicerne.....	12
3.4.5 Utero setto .....	12
3.4.6 Incontinenza Cervicale.....	13
3.4.7 Leiomiomi.....	13
3.4.8 Sinechie Endouterine.....	13
3.4.9 Endometriosi .....	13
3.5 CAUSE ENDOCRINE .....	15
3.5.1 Deficit della fase luteinica (LPD) .....	15
3.5.2 Tiroide e Abortività Ricorrente.....	16
3.5.3 PCO .....	16
3.5.4 Diabete .....	16
3.6 CAUSE GENETICHE.....	16
<b>4. TABELLA RIASSUNTIVA</b> .....	<b>17</b>
4.1 ANAMNESI FAMILIARE.....	17
4.2 ANAMNESI PERSONALE REMOTA E PROSSIMA .....	17
4.3 ITER DIAGNOSTICO.....	17
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>18</b>

## **1. ABORTO SPONTANEO**

### **1.1 DEFINIZIONE E DATI EPIDEMIOLOGICI**

Nonostante l'aborto spontaneo sia la più comune patologia della gravidanza (10-15% delle gravidanze) l'epidemiologia dell'aborto è ad oggi ancora poco studiata.

Le possibili ragioni di questo fenomeno sono riconducibili alla difficoltà di ottenere una definizione chiara dell'evento (aborti subclinici, conoscenza o meno del cariotipo) e alla difficoltà nella definizione degli esposti al rischio (effetto competitivo dell'IVG).

La frequenza dell'aborto spontaneo non sembra mostrare significative differenze geografiche, anche se le evidenze disponibili si riferiscono principalmente a studi condotti in nazioni sviluppate.

In Italia, negli ultimi 20 anni, il tasso di aborto spontaneo è passato dal 6.7/100 gravidanze nel 1980 al 9.2/100 gravidanze nel 1995; l'aumento dei tassi di abortività nel tempo è consistente in tutte le fasce d'età anche se è più marcato nelle età estreme, in particolare nelle giovanissime.

Per ciò che riguarda gli aborti non clinicamente rilevabili (entro le 6 settimane dall'ultima mestruazione) i dati della letteratura riportano una incidenza compresa tra l'8% e il 24%.

I principali fattori di rischio per l'aborto spontaneo sono risultati essere: consumo di alcool (un moderato uso non risulta associato), fumo di sigarette, alto consumo di caffè, età, basso livello socio-economico, stato maritale, malattie infiammatorie pelviche, aborti spontanei precedenti.

### **1.2 ABORTO PRIMO TRIMESTRE: DIAGNOSI ECOGRAFICA**

#### **1.2.1 Aborto Spontaneo Completo**

L'aborto spontaneo completo si configura come la situazione in cui il feto e il sacco gestazionale vengono espulsi spontaneamente con sangue e coaguli. All'esame ecografico l'utero presenta una linea endometriale più ecogena, rappresentante la reazione deciduale. Non c'è evidenza di sacco gestazionale né di altri annessi embrionali.

#### **1.2.2 Aborto Spontaneo Incompleto**

All'esame ecografico si evidenziano, all'interno della cavità endometriale, echi disorganizzati, disomogenei, di differente spessore ed ecogenicità.

#### **1.2.3 Blighted Ovum**

L'assenza dell'embrione e del battito cardiaco all'interno del sacco gestazionale configura un particolare tipo di aborto interno il "Blighted Ovum" o gravidanza anembrionata.

La diagnosi ecografica si può porre sul rilievo della mancata crescita del sacco gestazionale e sul rapporto tra le dimensioni del sacco e la comparsa del polo embrionario e del sacco vitellino.

I reperti suggestivi per gravidanza anembrionata sono pertanto:

- ? mancata visualizzazione del polo embrionario in un sacco gestazionale di diametro maggiore o uguale a 25mm;
- ? mancata visualizzazione del sacco vitellino in un sacco gestazionale di diametro maggiore o uguale a 20mm.

L'uso dell'ecografia transvaginale ha consentito una più precoce e precisa visualizzazione delle strutture embrionarie ; questo ha comportato una revisione dei criteri di definizione del blighted ovum:

- ? mancata visualizzazione del polo embrionario in un sacco gestazionale di diametro maggiore o uguale a 15mm;
- ? mancata visualizzazione del sacco vitellino in un sacco gestazionale con diametro medio di 8mm.

Va inoltre aggiunto che il sacco gestazionale presenta spesso forma irregolare e afflosciata.

#### **1.2.4 Aborto Interno**

La diagnosi è relativamente facile in quanto consiste nella mancata rilevazione dell'attività cardiaca fetale. Va peraltro ricordato che l'introduzione della sonda transvaginale consente oggi la visualizzazione di embrioni di lunghezza di 1.5-3 mm corrispondenti a circa 36 giorni di epoca gestazionale, epoca in cui l'attività cardiaca potrebbe non ancora essere evidenziabile.

E' pertanto utile raccomandare una certa prudenza tutte le volte in cui si evidenzia un embrione con lunghezza vertice sacro minore di 4mm e con assenza di attività cardiaca: è preferibile ripetere il controllo ecografico dopo qualche giorno prima di formulare la diagnosi di aborto interno.

#### **1.3 ABORTO II TRIMESTRE**

E' sempre opportuno cercare di identificare le cause dell'aborto del II trimestre/morte endouterina attraverso:

- ? Esame istologico della placenta;
- ? Cariotipo fetale (da eseguirsi, quando possibile, prima dell'espletamento attraverso amniocentesi: gli amniociti possono infatti crescere in coltura anche in caso di morte endouterina non recente, a differenza dei tessuti fetali. Inoltre, sul liquido amniotico, è possibile effettuare indagini infettivologiche);
- ? Esame autoptico fetale;
- ? Indagini materne (vedi capitoli successivi).

In caso di diagnosi di aborto spontaneo la decisione terapeutica è in relazione a:

- ? epoca gestazionale;
- ? condizioni cliniche;
- ? riscontro ecografico.

In particolare nel caso di aborto precoce in cui si riscontri materiale endouterino a livello della rima endometriale tra i 15 e i 50 mm di spessore è possibile ipotizzare, in assenza di complicanze (febbre, emorragia, algie pelviche importanti), l'attesa con controllo ecografico e biochimico (?HCG) a distanza di alcuni giorni.

Nel caso in cui lo spessore endometriale sia inferiore ai 15 mm in genere non è necessario alcun trattamento. Utile in talune circostanze l'associazione con farmaci uterotonici.

Quando la quantità di materiale sia tale da suggerire la sua rimozione si deve procedere a revisione della cavità uterina mediante curetage e/o isterosuzione con successivo esame istologico.

E' opportuno in dimissione consigliare l'esecuzione di ?HCG di controllo dopo 20 gg circa dall'avvenuta revisione della cavità.

In aborti del secondo trimestre nel caso di collo chiuso è opportuno utilizzare prostaglandine intravaginali prima di procedere ad eventuali manovre di dilatazione con Hegar.

## **2. ABORTO ABITUALE**

### **2.1 DEFINIZIONE E DATI EPIDEMIOLOGICI**

Per aborto ripetuto si intende la presenza di due aborti spontanei (AS) consecutivi. Per aborto abituale la presenza di tre o più AS consecutivi.

Esiste in letteratura una certa confusione nell'uso dei termini aborto ricorrente, aborto ripetuto e aborto abituale.

Un ulteriore elemento di confusione è legato alla nuova classificazione che considera aborto l'interruzione della gravidanza con feto normale entro la 10° settimana, e morte endouterina del feto (MEU) dopo la 10° settimana.

La vecchia classificazione comprendeva l'aborto del primo trimestre, l'aborto tardivo (fine 1° trimestre-20° W) e MEU, dopo la 20° settimana.

L'incidenza dell'aborto abituale è aumentata negli ultimi decenni ed è attualmente intorno al 2-3% rispetto ai classici 0,8-1% del passato.

Rischio successivo di AS dopo:

- ? 1 aborto 24%;
- ? aborti 27%;
- ? aborti 32% (modello matematico).

Dati prospettici riportano un rischio di AS successivo rispettivamente di 13,5% dopo un AS, 24,4% dopo 2 AS, 33,1% dopo 3 AS.

La percentuale di rischio di ulteriori aborti dipende dal numero degli aborti precedenti. Per esempio fino al 50% nelle grandi poliabortive.

## **3. CAUSE**

### **3.1 TROMBOFILIA**

Gli stati trombofilici sono un gruppo di disordini genetici (solo più raramente acquisiti) della cascata della coagulazione che comportano un aumentato rischio di trombosi.

Le principali condizioni trombofiliche sono il deficit di proteina C (PC), di proteina S (PS), di antitrombina III (ATIII), la presenza del fattore V Leiden, la variante 20210 della protrombina e l'omozigosi per la variante termolabile della metilentetraidrofollato-reduttasi (MTHFR).

Recenti segnalazioni hanno suggerito l'associazione tra le trombofilie ereditarie e alcune patologie della gravidanza tra cui l'aborto ripetuto.

#### **a. Deficit di PC, PS, ATIII**

La Proteina C, la proteina S e l'antitrombina III, inibitori fisiologici della coagulazione, rivestono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio della fase emostatica della coagulazione, opponendosi alla generazione di trombina.

Il loro deficit si associa a rischio tromboembolico, particolarmente elevato nel deficit di ATIII.

b. Fattore V Leiden

La presenza del fattore V Leiden è considerata la più comune alterazione genetica che condiziona una predisposizione alla trombosi; la frequenza nelle popolazioni caucasiche è del 3-4%.

La mutazione genetica (sostituzione di guanina al posto di adenosina nel nucleotide 1691), comporta una resistenza del fattore V alla neutralizzazione mediata dalla proteina C attivata (APCR: activated protein C resistance) con un conseguente stato di ipercoagulabilità.

Va peraltro ricordato che può essere evidenziata APCR anche in assenza del fattore V Leiden; in tali casi è frequente l'associazione con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi o Lupus Anticoagulant.

c. Mutazione 20210 Protrombina

Questa mutazione consiste nella trasposizione di guanina al posto di adenosina nel nucleotide 20210: tale quadro si associa a una più elevata concentrazione di protrombina e ad una più elevata generazione di trombina. La mutazione è presente nell'1-3% della popolazione.

d. Iperomocistinemia

La metilentetraidrofolatoreduttasi (MTHFR) è l'enzima principalmente coinvolto nella conversione dell'omocisteina in metionina. L'omozigosi per la mutazione del nucleotide 677 (citosina al posto di timina) della MTHFR determina un elevato livello plasmatico di omocisteina con un conseguente stato di ipercoagulabilità. La mutazione è presente nel 2-3% della popolazione europea.

### 3.1.1 Meccanismo d'Azione

Le condizioni trombofiliche prima descritte sono tutte caratterizzate da uno stato di ipercoagulabilità e di predisposizione alla trombosi.

Eventi trombotici che interessino il lato materno o il lato fetale placentare possono condurre ad una inadeguata vascularizzazione utero-placentare con conseguente insufficienza placentare che può manifestarsi con complicanze più precoci (aborto I e II trimestre) o più tardive (morte endouterina, preeclampsia, ritardo di accrescimento, distacco di placenta).

È stato inoltre ipotizzato, in particolare per il fattore V Leiden, che la presenza della mutazione anche nel feto possa ulteriormente pregiudicare la regolare prosecuzione della gravidanza.

Per l'iperomocistinemia viene inoltre descritto un effetto embriotossico diretto dell'omocisteina.

Queste ipotesi patogenetiche che pongono al centro una inadeguata perfusione utero-placentare con conseguente insufficienza placentare consentono di individuare significative correlazioni tra le condizioni trombofiliche e alcune patologie della gravidanza (preeclampsia, ritardo di accrescimento, distacco di placenta) o con "recurrent pregnancy loss". Molte segnalazioni sembrano indicare una associazione più stretta con l'abortività del II trimestre e con la morte endouterina, ma sono disponibili recenti investigazioni che confermerebbero un coinvolgimento della trombofilia anche nell'abortività del primo trimestre.

Al momento attuale è possibile trarre le seguenti note conclusive:

- ? la bassa frequenza di queste mutazioni trombofiliche e la scarsa numerosità degli studi disponibili non consentono di identificare una associazione tra carenza di inibitori fisiologici della coagulazione (PC, PS, ATIII) e aborto ricorrente;
- ? analogamente per la mutazione G20121A della protrombina è stata solo ipotizzata una non costante correlazione con l'abortività ricorrente su casistiche numericamente ridotte;
- ? benché in letteratura non siano riportati dati del tutto univoci, da molti Autori viene segnalato una correlazione significativa tra aborto ricorrente e fattore V Leiden (l'associazione sembra ancora più stretta con l'abortività del II trimestre);
- ? una recente meta-analisi segnala come l'iperomocistinemia basale o dopo carico sia un fattore di rischio per abortività ripetuta. La valutazione dei livelli di omocistinemia sembra essere più predittiva dello studio diretto della mutazione MTHFR.

E' pertanto possibile concludere che lo studio di tutti i fattori trombofilici sembra essere indicato solo nelle pazienti con perdite fetali del II e III trimestre. Nelle pazienti che presentino esclusivamente aborti del I trimestre puo' essere utile la ricerca del fattore V Leiden e dell'iperomocistinemia.

### **3.1.2 Terapia**

Il trattamento delle pazienti con stati trombofilici in gravidanza si avvale principalmente dell'Eparina a Basso Peso Molecolare, associata o meno all'Aspirina a basse dosi.

Gli schemi terapeutici possono variare in funzione dell'anamnesi (presenza o meno di episodi tromboembolici oltre agli insuccessi gravidici) e dello stato di etero o omozigosi.

In genere le pazienti a basso rischio possono venire sottoposte a trattamento a dosaggio profilattico con Eparina a Basso Peso Molecolare, le pazienti con deficit da ATIII, a rischio elevato per complicanze tromboemboliche devono ricevere un trattamento a dosaggio terapeutico con Eparina e deve essere sempre disponibile un emoconcentrato di ATIII.

Infine nelle donne con iperomocistinemia deve essere previsto un trattamento con vitamina B6 e acido folico .

E' importante ricordare come le pazienti portatrici di più di un fattore di trombofilia presentano un rischio più elevato di complicanze ostetriche e trombotiche e debbono pertanto essere sottoposte ad una sorveglianza più attenta.

### **3.2 AUTOIMMUNITA'**

L'eziologia dell'aborto abituale è multifattoriale. Non vi è dubbio comunque che alcune malattie autoimmuni possano essere associate con l'aumentata incidenza di AS e MEU. Per esempio Lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerodermia sistemica progressiva.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) primaria (presenza di anticorpi antifosfolipidi in assenza di malattia autoimmune) e/o secondaria (presenza di malattia autoimmune e di anticorpi antifosfolipidi) è sicuramente causa di poliabortività e di perdite fetali.

La recente riclassificazione della sindrome comprende criteri clinici fra i quali la presenza in anamnesi o in atto di trombosi venose, arteriose e dei piccoli vasi, patologia ostetrica (una o più MEU dopo la decima settimana; tre o più aborti spontanei consecutivi);

uno o più parti pretermine prima della 34 settimana a causa di disordini ipertensivi o insufficienza placentare).

Dal punto di vista laboratoristico è richiesta la presenza di anticorpi anticardiolipina (aCL) a titolo medio-elevato (confermati nel tempo), beta 2 glicoproteina 1 (?2 GP1) dipendenti e/o la presenza di Lupus anticoagulant (LA).

La prevalenza varia a seconda del tipo di popolazione indagata:

- ? Donne sane: 2-5%;
  - ? Donne affette da LES: 37-40%;
  - ? Donne affette da sclerodermia: 5%
  - ? Donne affette da artrite reumatoide: (AR) 7%
  - ? Nel 10-20% delle pazienti poliabortive "sine causa" altrimenti normali (sindrome primaria).
- } sindrome secondaria

### 3.2.1eziopatogenesi dell'Aborto

- ? Danno diretto al trofoblasto da parte degli aCL;
- ? Azione inibitoria degli aPL sulla crescita del trofoblasto (formazione del sincizio), inibizione della produzione di HCG e interferenza con la capacità invasiva del trofoblasto;
- ? Interferenza con l'annessina V placentare. Proteina ad azione anticoagulante che viene spiazzata dagli aCL dai siti fosfolipidici placentari annullando l'effetto della proteina stessa;
- ? Vasculopatia deciduale e infarti placentari.

### 3.2.2 Esami Ematochimici da Eseguire in Paziente Poiabortiva per Escludere Patologia Autoimmune

- ? Titolazione ANA (anticorpi antinucleo);
- ? Titolazione anticorpi anticardiolipina;
- ? Titolazione anticorpi antibeta2 glicoproteina1 (cofattore);
- ? APTT, KCT (Kaolin clotting time), DVVRT per la ricerca del Lupus anticoagulant (LAC).

In caso di positività degli ANA completare la ricerca con dosaggio di:

- ? CH50 C3 C4 ( complementemia totale e dosaggio delle frazioni C3 C4 del complemento);
  - ? Anticorpi antiDNA nativo e denaturato;
  - ? ENA e antiRo (antigeni nucleo estraibili).
- Iniziare approccio multidisciplinare alla paziente.

Terapia: vedi testo.

### 3.2.3 Rischio di Ricorrenza dell'Insuccesso Gravidico Senza la Terapia

Almeno due pubblicazioni recenti stimano la ricorrenza dell'evento ostetrico sfavorevole fra il 90-91,6%. Nel primo lavoro 20 donne poliabortive affette da APS che hanno rifiutato la terapia, alla successiva gravidanza hanno presentato 90% di insuccessi di cui l'85% nel primo trimestre.

Nel secondo studio delle dodici donne poliabortive con positività anticorpale che hanno rifiutato la terapia il 91,6% ha avuto una perdita fetale di cui 50% nel primo trimestre.



Triplet nella sua ampia revisione della letteratura trova una percentuale di 86% di insuccessi gravidici in pazienti LA positive non trattate.

### 3.2.4 Terapia

E' necessaria a nostro avviso una stratificazione delle pazienti:

a. Profilassi dell'aborto in donne con solo patologia ostetrica (aborti, meu).

ASA (acido acetilsalicilico) a basse dosi 100mg (aspirinetta) e se necessario con aggiunta di eparina. Queste pazienti sono già generalmente in trattamento con la sola aspirinetta anche prima del concepimento. L'eparina va aggiunta a test di gravidanza positivo. In caso di uso di eparina non frazionata la dose iniziale è di 5000 UI due volte al giorno. Questo dosaggio va modificato nel corso della gravidanza in modo da allungare il PTT di 1,2-1,5 volte il valore di base. In caso di uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH) attenersi alle indicazioni fornite dalla casa produttrice. Utile dove possibile il dosaggio dell'eparinemia.

b. Profilassi dell'aborto in pazienti APS con ricorrenti insuccessi gravidici e/o fatti trombo-embolici.

Non esistono studi controllati. La terapia più usata è ASA 100 più eparina. In caso di uso di eparina non frazionata mantenere l'aPTT 1,5-2 volte maggiore del valore di base.

Un altro schema prevede l'uso dell'eparina nel primo trimestre, quindi Warfarin e ritorno all'eparina attorno alla 30-32 settimana. Attenzione al parto pretermine. Il Warfarin attraversa la placenta: possibili emorragie fetali-neonatali. Si consiglia di mantenere l'INR nel range 1,5-2.

c. Pazienti con sindrome secondaria ( malattia sistemica più APS).

Mantenere fin dove possibile invariata la terapia della forma autoimmune sistemica. All'inizio della gravidanza va aggiunta ASA 100mg.

Se la paziente è già in trattamento con anticoagulanti orali questi vanno sospesi almeno nel primo trimestre (entro la 6°W) e sostituiti da eparina o da LMWH.

d. Profilassi dell'aborto in donne che non hanno mai abortito.

Non esistono studi controllati. E' importante conoscere il perché dell'accertamento:

- ? malattia autoimmune sistemica;
- ? indagini preintervento ( pazienti asintomatiche con VDRL falsamente positivo e PTT allungato);
- ? riscontro di aPL fra i famigliari;
- ? pregressi eventi trombotici in pazienti senza fattori di rischio, per esempio utenti sane della pillola contraccettiva;
- ? casuale.

In base a questi dati si potrà assegnare la paziente ad uno degli schemi di terapia precedentemente esposti. In assenza di fatti trombotici e malattia sistemica la terapia di base in questi pazienti è l'ASA a basse dosi.

### 3.2.5 Immunoglobuline endovena IVIG

Sono riportati pochissimi studi controllati. Mancano dati definitivi. Attualmente il loro uso è giustificato nel trattamento della malattia di base nei casi della sindrome secondaria, nelle situazioni di grave trombocitopenia refrattaria ad altri trattamenti o come "rescue

therapy" (fallimento di tutti gli altri trattamenti conosciuti). Il rapporto costo benefico è piuttosto alto.

### **3.2.6 Esiti Gravidici**

E' la terapia efficace? La risposta è sì. Una terapia appropriata e un corretto follow-up della gravidanza (centri di 3° livello e specializzati) sono in grado di sovvertire completamente la prognosi ostetrica, anche se queste gravidanze sono gravate di maggior incidenza di complicanze: rottura precoce prematura delle membrane, parto pretermine, preclampsia, ritardi di crescita endouterina.

Per concludere si riporta l'esperienza degli Spedali Civili di Brescia negli anni 84-2000. In 91 gravidanza anamnestiche si sono avuti il 91% di insuccessi, comprendenti MEU, AS, morte perinatale, e solo 8 figli vivi. In 74 gravidanze seguite prospetticamente abbiamo ottenuto 86% di successi e 14% di insuccessi di cui 3% MEU, 11% di aborti spontanei.

### **3.3 ALLOIMMUNITA'**

Il regolare sviluppo del prodotto del concepimento rappresenta un "paradosso immunologico". Si tratta, infatti, di un semiallotrapianto apparentemente destinato ad essere rigettato (aborto) in un lasso di tempo variabile. Ciò di norma non avviene.

In passato si attribuiva ad una generica immuno-depressione materna l'incapacità di riconoscere e rigettare il prodotto del concepimento.

Oggi sappiamo non solo che la donna gravida non è immuno-depressa, ma anzi che è in grado di riconoscere il prodotto del concepimento come "non-self" il che è indispensabile affinché la madre modifichi in senso protettivo (antirigetto) la sua risposta immunitaria nei confronti dell'embrione.

Quindi il riscontro nel siero delle pluripare, delle primipare e di parte delle poliabortive di fattori bloccanti (di probabile natura anticorpale) la parziale inibizione della risposta linfocitaria materna contro i linfociti paterni in cultura linfocitaria mista (MCL), e la presenza di anticorpi linfocitotossici contro linfociti paterni sono la prova dell'avvenuto riconoscimento.

Il fatto che una parte di pazienti poliabortive sine causa non presenti questi segni di avvenuto riconoscimento ha suggerito l'uso di linfociti paterni o di un terzo donatore, irradiati e uccisi (sfruttando il principio del vaccino) come antigene evocando quindi una risposta immunitaria primaria e, in caso di un successivo contatto (gravidanza), una risposta immunitaria secondaria più rapida e più intensa.

Diversi trials non controllati usando linfociti paterni iniettati intraderma, sottocute ed endovena (100-400 milioni), prima del concepimento e, a volte, con richiamo nel corso della gravidanza, hanno riportato dati incoraggianti. Al contrario la presenza di pochi trials controllati con risultati controversi ha creato la necessità di eseguire una meta-analisi che desse un risultato definitivo.

La prima meta-analisi, eseguita da due gruppi indipendenti con complessivi 879 pazienti ammesse, ha concluso che l'isoimmunizzazione con linfociti paterni è un metodo valido, ma efficace solo in un piccolo numero di pazienti. In sostanza 11 pazienti devono essere immunizzate per ottenere un feto in più rispetto ai controlli.

Una successiva revisione di questi dati epurati ha migliorato l'efficacia terapeutica riportando il rapporto a 1/6-8 (6-8 donne trattate per un bambino in più).

Questo tipo di terapia, diffuso specialmente negli USA e anche in alcuni paesi europei, non è riconosciuto legalmente in Italia e quindi è praticabile solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche autorizzate.

### 3.3.1 Prevenzione dell'Aborto su base Alloimmune Mediante l'Uso di Immunoglobuline Endovena (IVIG)

Visti i risultati non particolarmente incoraggianti dell'isoimmunizzazione con linfociti paterni, in Europa si è pensato di utilizzare le immunoglobuline endovena ad alte dosi con il duplice intento di fornire i fattori bloccanti ed esercitare una generica immunomodulazione della risposta immunitaria materna.

I dati della Mueller Eckhardt (studio non controllato) su 20 pazienti erano incoraggianti, tuttavia successivamente sono stati pubblicati studi controllati con risultati contrastanti. La stessa ricercatrice pubblica nel 1994 l'esperienza europea di 5 studi pilota (172 pazienti) e di uno studio controllato multicentrico in doppio cieco di 64 pazienti che usava come placebo albumina umana 5%. I risultati erano simili sia nel gruppo dell'IVIG che nel gruppo placebo e sovrapponibile all'isoimmunizzazione con linfociti paterni. Non si è potuto documentare un effetto specifico significativo dell'IVIG.

L'esperienza del gruppo americano coordinato dalla Coulam, con numeri simili ai precedenti, conclude che questo trattamento è da considerarsi efficace nella prevenzione dell'aborto abituale o almeno della morte endouterina del feto. Il trattamento va effettuato prima del concepimento.

Un altro studio prospettico controllato della Coulam composto di 47 pazienti trattate con IVIG e 48 con placebo pubblicato nel 95 conferma l'efficacia del trattamento.

Christiansen nel 1998 riporta i dati di alcuni studi pubblicati come quello danese, quello tedesco e i suoi dati personali, riguardanti 62 coppie, concludendo che sono necessari più ampi studi prospettici con placebo per ottenere dati definitivi sull'efficacia dell'IVIG.

I dati della meta-analisi pubblicati nel 1998 da Daya includenti quattro studi pubblicati fra il '94 e il '98, suggeriscono che l'uso di IVIG potrebbe avere un ruolo nel trattamento dell'aborto abituale, ma che non sono disponibili dati conclusivi.

Carp nel suo recentissimo (2001) studio prospettico randomizzato (176 pazienti) conclude che l'uso di immunoglobuline endovena in particolari gruppi di pazienti poliabortive con povera prognosi riproduttiva (5 o più aborti) e di donne che hanno avuto insuccessi gravidici dopo isoimmunizzazione con linfociti paterni (sempre con 5 o più aborti) migliora in modo statisticamente significativo l'esito gravidico.

Attualmente l'uso delle immunoglobuline potrebbe essere riservato a donne poliabortive attentamente selezionate che presentano:

- ? C3 elevato ( aumentato turn-over del complemento);
- ? Elevati livelli circolanti di NK ( natural killer);
- ? Assenza di fattori bloccanti in MCL;
- ? Assenza di anticorpi linfociti tossici contro il partner;
- ? Donne poliabortive con povera prognosi riproduttiva (elevato numero di aborti).

In Italia le indicazioni all'uso delle immunoglobuline non comprendono la terapia dell'aborto abituale. Si ritiene dunque opportuno impiegarle in trials clinici autorizzati previo consenso della paziente.

N.B: si usa comunque un farmaco già in commercio. La dose consigliabile. 400mg/kg/die da ripetere ogni tre settimane. Non esiste uniformità né per la durata delle singole infusioni ( n. giorni consecutivi) né fino a che epoca gestazionale.

### **3.3.2 Esami da Eseguire in Paziente Poliabortive Sine Causa per Evidenziare Cause Alloimmuni**

- ? Tipizzazione HLA (valutazione share antigenico) della coppia;
- ? Coltura linfocitaria mista (linfociti del partner precedentemente irradiati e linfociti materni vivi reagenti in presenza di siero materno). Valutazione del grado di inibizione della risposta linfocitaria materna e conseguente presenza di fattori bloccanti. MCL non inibita: assenza di fattori bloccanti;
- ? Ricerca di anticorpi linfocitotossici contro linfociti del partner e pannello di donatori. L'assenza di questi anticorpi depone per un difettoso riconoscimento da parte del sistema immunologico materno della presenza dell'embrione. Prima del trattamento con IVIG eseguire dosaggio immunoglobuline per escludere deficit IgA.

## **3.4 FATTORI ANATOMICI**

### **3.4.1 Difetti Mulleriani**

- ? Incidenza dello 0.1-0.2 % nella popolazione generale. 15-30% in donne poliabortive;
- ? Solo il 20% di donne con anomalie mulleriane presenta una significativa perdita fetale (aborto spontaneo (AS), parto pretermine, mortalità perinatale).

### **3.4.2 Utero unicorne**

- ? Associato ad agenesia renale fino al 70% dei casi;
- ? Incidenza di AS: 27-59%;
- ? Incidenza di MEF: 9-13%;
- ? Diagnosi: Isterosalpingografia (ISG), Isteroscopia (ISC), eco Transvaginale (ECO TV) Isterosonografia, pielografia
- ? Terapia: in assenza di altre cause, controllo eco della beanza cervicale ed eventuale applicazione di cerchiaggio; solo in caso di corno rudimentale sintomatico (ematometra o gravidanza) è giustificata l'asportazione chirurgica.

### **3.4.3 Utero didelfo**

- ? Associato a setto vaginale nel 75% dei casi ed agenesia renale nel 9%;
- ? Incidenza di AS: 7-43%;
- ? Diagnosi: ISG, ISC, ECO TV, Pielografia.
- ? Terapia: in pazienti con 2 o più aborti senza altre cause associate: metroplastica: In gravidanza valutazione per cerchiaggio

### **3.4.4 Utero bicorne**

- ? Causa non molto frequente di AS ripetitivo;
- ? Incidenza di AS: 0-27%;
- ? Diagnosi: ISG, ISC, ECO TV, Laparoscopia per conferma, pielografia per associazione con anomalie renali.
- ? Terapia: in assenza di altre cause, metroplastica o cerchiaggio nei casi con AS tardivo.

### **3.4.5 Utero setto**

- ? Incidenza di aborti spontanei : 10 –26%;
- ? E' l'anomalia mulleriana più frequentemente riscontrata in pazienti poliabortive;
- ? Diagnosi: ISG, ISC, Ecografia; non è necessaria la pielografia.

- ? Terapia: metroplastica isteroscopica

### 3.4.6 Incontinenza Cervicale

Incidenza : 0.05 – 1 % di tutte le gravidanze. E' responsabile del 16% degli aborti spontanei del secondo trimestre. La diagnosi è difficile e non sempre certa. Gli aspetti anamnestici rivestono l'importanza maggiore.

Test strumentali non sempre attendibili: test di Palmer (Hegar n.8), ISG (facoltativa: se la larghezza dell'istmo è superiore a 6 mm la diagnosi è confermata); in gravidanza la ECO TV.

### 3.4.7 Leiomiomi

- ? Da considerarsi causa non frequente di AS. Sono importanti la sede e le dimensioni. Miomi sottomucosi e intracavitari potrebbero essere causa di perdite fetali ricorrenti. L'asportazione potrebbe quindi ridurre la frequenza di perdite fetali.
- ? Diagnosi. ECO TV, ISG, ISC, Isterosonografia.
- ? Terapia: chirurgia laparoscopica o laparotomia. Valutare sempre il rapporto rischio-beneficio dell'intervento. In caso di mioma sottomucoso od intracavitario è indicata l'isteroscopia operativa.

### 3.4.8 Sinechie Endouterine

- ? Si associano, in ordine di frequenza, a: sterilità, amenorrea, ipomenorrea, AS ricorrente. Non esiste rapporto tra entità delle sinechie ed esito gravidico.
- ? Diagnosi: ISG o ISC.
- ? Terapia: lisi isteroscopica delle aderenze. Come misura complementare si può utilizzare uno IUD o Foley in cavità per 1 o 2 settimane: Utile anche l'uso di estrogeni a dosi adeguate per 2 mesi.

### 3.4.9 Endometriosi

L'associazione tra endometriosi ed elevata incidenza di aborti è stata inizialmente segnalata, poi confermata e successivamente smentita.

Nel 1942 per primo Haydon riporta un 51% di aborti spontanei in 262 donne con endometriosi diagnosticata durante interventi chirurgici. Nel 1981 Naples confermò il dato: in uno studio retrospettivo su 100 donne con endometriosi riscontrò:

- ? Una elevata incidenza di aborti nei quattro anni che precedevano l'indagine
- ? Una drammatica riduzione dell'abortività dopo trattamento chirurgico

Interessante segnalare un dato che successivamente assumerà più importanza: una drastica riduzione dell'abortività era presente anche in quelle pazienti che non subivano trattamento dopo la diagnosi (dal 65.5 al 25.5% di aborti).

Fu necessario a seguito di tutte queste segnalazioni proporre delle ipotesi che spiegassero il fenomeno:

- ? Associazione tra endometriosi ed altra patologia
- ? situazione aderenziale creata dall'endometriosi.
- ? prostanoidi e macrofagi nel liquido peritoneale
- ? insufficienza del corpo luteo in presenza di endometriosi
- ? aspetti immunologici nell'endometriosi

Dalla mancanza di conferme sperimentali è iniziato il graduale ridimensionamento del problema.

Schenken, nel 1984, studiando l'effetto dell'endometriosi sperimentalmente indotta nelle scimmie (trasferimento di tessuto endometriale al peritoneo pelvico), non ha dimostrato un aumento di incidenza di aborti rispetto ad un gruppo di controllo (con trasferimento di tessuto adiposo).

Nel 1986 la Metzger riconfermò l'alta percentuale di aborti nell'anamnesi pre trattamento (fino al 49%) ma si chiese come mai questo numero scendesse drammaticamente dopo aver fatto la sola diagnosi, anche in quelle pazienti che non avevano eseguito la terapia.

Questo dato è confermato anche da casistiche successive: in un nostro studio multicentrico su pazienti sterili rigorosamente selezionate, senza nessuna altra causa di sterilità se non una endometriosi minima o lieve, non riscontrammo nessuna differenza significativa in percentuale di aborti tra il gruppo sottoposto a terapia medica (danazolo od analoghi del GnRH) e la semplice attesa. Si segnala che le pazienti prese in considerazione erano tutte pazienti sterili: questo è un particolare importante per giustificare l'alta percentuale di aborti che ne risulta.

Se è vero quindi che gli aborti calano drammaticamente dopo la diagnosi anche senza che venga intrapreso alcun trattamento, è da riconsiderare il significato di quelle alte percentuali di aborti pre diagnosi nelle pazienti endometriosiche. La discrepanza osservata nel comparare la percentuale di aborti pre e post diagnosi può essere spiegata da :

- ? gli aborti pre diagnosi nell'anamnesi erano nella maggior parte non confermati: mentre quelli successivi erano ben documentati.
- ? Le donne prese in considerazione rappresentano una popolazione preselezionata
- ? La tranquillità psicologica che deriva dalle frequenti visite ed eventuali terapie può giocare un ruolo favorevole.

A proposito di quest'ultimo punto, Tupper dimostrò un significativo decremento del numero di aborti dopo psicoterapia rispetto ad un gruppo di controllo.

Un altro aspetto fondamentale che risulta dall'analisi critica del problema è la necessità di suddividere la popolazione in studio tra pazienti fertili e non fertili.

Un attento esame delle vecchie casistiche rivela che già Olive riscontrò che la frequenza di aborto spontaneo nelle pazienti endometriosiche fertili era del 17.1% mentre nelle endometriosiche infertili era del 44.3%.

Pittaway nel 1988 ha riaffermato che la percentuale di aborti pre trattamento è elevata nelle pazienti endometriosiche, ma in misura non dissimile dalla percentuale di abortività delle pazienti sterili non endometriosiche. L'eventuale trattamento abbassava la percentuale di aborti in entrambe i gruppi.

Lo stesso autore non riuscì a dimostrare, tramite uno studio prospettico mediante dosaggio delle (HCG in fase luteale tardiva, una aumentata percentuale di aborti preclinici in pazienti con endometriosi rispetto ad un gruppo di pazienti sterili di controllo. Questo dato è stato confermato da studi prospettici più recenti.

Matorras (1998) confrontando due gruppi di 174 pazienti (gruppo 1 con endometriosi, gruppo 2 infertili senza endometriosi) non riscontrò nessuna differenza significativa nella percentuale di aborti per paziente (7.45% vs 5:74%) o per gravidanza (20.9% vs 16.9%).

La gravità della malattia espressa per stadi AFS R non appare associata ad un aumento della frequenza di aborti.

Infine Vercammen (2000) in una ampia review della letteratura, conclude che sulla

base di studi prospettici controllati non esiste dimostrazione che l'endometriosi sia associata ad un aumento della abortività o che il trattamento medico e chirurgico possa modificare o ridurre la frequenza di aborti.

a. Endometriosi, fecondazione assistita ed aborti precoci

La letteratura suggerisce che i risultati della fecondazione in vitro (FIVET) per pazienti endometriosiche dipende dallo stadio della malattia e che le pazienti con endometriosi severa sono a rischio maggiore.

Questi dati tuttavia sono ancora in discussione ed i risultati non concordanti. Nel 1995 Geber e Winston in uno studio prospettico, su quattro gruppi di donne con diverse cause di infertilità (tra cui l'endometriosi) dimostrò che sia la frequenza di fertilizzazione, sia il numero medio di embrioni fertilizzati, sia il numero di embrioni trasferiti per ciascun ciclo, sia la frequenza di impianto non erano modificati dalla presenza di endometriosi.

b. Conclusioni

Da quanto sopra esposto si possono trarre le seguenti conclusioni:

- ? L'endometriosi come singola entità patologica, non sembra aumentare l'incidenza di aborti spontanei
- ? La sterilità (primaria o secondaria) è un fattore di rischio per aborti spontanei, indipendentemente dalla causa
- ? Fattori immunologici, peritoneali e l'insufficienza del corpo luteo sembrano essere parzialmente responsabili della sterilità delle pazienti endometriosiche, ma non sembrano influenzare la percentuale di aborti spontanei.
- ? La presenza di endometriosi non influenza l'incidenza di risultati né di aborti precoci nella fecondazione assistita.

### 3.5 CAUSE ENDOCRINE

#### 3.5.1 Deficit della fase luteinica (LPD)

La funzione del progesterone è quella di rendere l'endometrio più consono all'annidamento della blastocisti; il deficit di fase luteinica è espressione della alterata attività del corpo luteo e può determinare sterilità o aborto spontaneo eventualmente ricorrente.

I fattori determinanti si distinguono in :

- ? Neuroendocrini;
- ? ovarici (luteolisi accelerata);
- ? uterini (riduzione del numero di recettori per il progesterone).

L'anomala secrezione di FSH e LH altera l'equilibrio recettoriale per le gonadotropine, genera follicoli anomali con relativa disfunzione del corpo luteo e riduzione della secrezione di progesterone.

a. Diagnosi

Non esistono test che permettano di identificare con certezza un deficit del corpo luteo. Si possono ritenere utili i seguenti test:

- ? Rilevazione della temperatura basale;
- ? Dosaggio del progesterone plasmatico; tre prelievi a 5, 7 e 9 gg dal nadir termico con somma inferiore a 30 ng/ml;

? Biopsia endometriale: viene ritenuta tra le metodiche più attendibili.

b. Terapia

Qualora si esegua diagnosi di insufficienza del corpo luteo è opportuno intraprendere una terapia di supporto con progesterone la cui efficacia è ampiamente dimostrata. I dati esistenti in letteratura (comprese alcune metanalisi) relative all'utilizzo di progesterone nella semplice "minaccia d'aborto" (non preceduta da diagnosi di LPD) non ne giustificano l'impiego in relazione all'estrema difformità di cause che possono provocare la minaccia stessa. Solo qualora si ravvisi una spiccata ipercontrattilità uterina può esserne ammessa l'utilità a seguito dell'azione miorilassante del progesterone.

### 3.5.2 Tiroide e Abortività Ricorrente

E' oggi ritenuto poco probabile un nesso tra distiroidismi e patologia abortiva. La presenza di anticorpi anti-tiroide spesso si inserisce in una più articolata poliendocrinopatia ma di per sé non è correlabile alla patologia abortiva; si deve soltanto ricordare che secondo alcuni autori la presenza degli stessi sarebbe comunque prognosticamente sfavorevole per l'esito di successive gravidanze

### 3.5.3 PCO

Questo quadro è più correlato a condizioni di sterilità che di abortività ricorrente. E' indubbio che sia in seguito a procedure di riproduzione assistita che di gravidanza spontanea possa essere opportuna una supplementazione con progesterone

I potenziali fattori che potrebbero essere correlati alla aumentata percentuale di aborti spontanei da taluni descritti comprendono: elevati livelli di LH, qualità intrinseca dell'ovocita, iporesponsività endometriale, iperinsulinemia.

### 3.5.4 Diabete

E' da escludere un nesso tra abortività ricorrente e diabete se non, forse, nelle forme più gravi e scompensate di sempre minore osservazione in gravidanza, per via dell'altrettanto sempre più diffuso "compenso pre-concezionale".

L'esecuzione di una curva da carico con 75 gr. di glucosio può essere ritenuta opportuna solo in pazienti in cui si sospetti la presenza di intolleranza glicidica (es. familiarità per diabete, obesità etc.)

La Flow-chart riassuntiva riguardante gli aspetti endocrini si trova nell'Allegato 1.

## 3.6 CAUSE GENETICHE

L'incidenza di cromosomopatie maggiori negli aborti spontanei varia tra il 40 ed il 60%. La distribuzione di tali anomalie vede al primo posto le trisomie autosomiche (52% circa) seguite dal 19% di monosomie del cromosoma X (45,X0), 22% di poliploidie (di cui il 16% di triploidie), e 7% di aberrazioni strutturali, 8% mosaicismi o monosomie autosomiche.

Per quanto riguarda le trisomie ne possono essere coinvolte tutte le coppie di cromosomi eccezion fatta per l' 1, l' 11 e il 19. La trisomia 16 rimane quella di gran lunga più frequente nei prodotti abortivi (30% di tutte le trisomie).

Il significato clinico delle aberrazioni cromosomiche di numero è relativo in quanto è confermata la bassa ricorrenza nelle gravidanze successive.

Sono segnalate però famiglie con ricorrenza significativa di aneuploidie: in questi casi vengono sospettati meccanismi genetici di difficile valutazione clinica quali i difetti di disgiunzione, il "lag anafasico" ed il mosaicismo germinale.



Il 50% delle aberrazioni strutturali risulta ereditato da un genitore portatore di riarrangiamento strutturale bilanciato. Nelle coppie con aborto ricorrente la prevalenza di un genitore portatore di riarrangiamento bilanciato (traslocazioni reciproca e robertsoniana, inversione) è stimata intorno al 5% con una diretta proporzionalità apparentemente significativa tra numero di aborti spontanei e frequenza di riarrangiamenti cromosomici parentali. In studi sui prodotti abortivi di coppie con due o più aborti la frequenza di traslocazioni reciproche, robertsoniane e inversioni, risulta rispettivamente 15 volte, 6 volte e 26 volte più alto rispetto a quella riscontrata in serie di nati vivi.

Per queste coppie è fortemente indicato il ricorso alla diagnosi prenatale in considerazione del rischio di ricorrenza per assetti cromosomici sbilanciati che possono esitare in ripetuti aborti o nella nascita di prodotti del concepimento gravemente affetti (malformazioni multiple e ritardo psicomotorio).

Il progresso costante negli studi di genetica molecolare apre oggi un capitolo nuovo nell'eziopatogenesi dell'aborto spontaneo, in particolare dell'aborto ricorrente: non sono ancora disponibili dati definitivi, ma meccanismi come la disomia uniparentale, l'imprinting genomico, le anomalie monogemiche e le alterazioni di inattivazione casuale del cromosoma X assumeranno probabilmente un ruolo importante nella definizione eziopatogenetica di una quota ancora ispiegata di insuccessi gravidici ricorrenti.

#### **4. TABELLA RIASSUNTIVA**

##### **4.1 ANAMNESI FAMILIARE**

In particolare ricercare eventuali episodi analoghi di poliabortività, tromboflebiti, patologia coagulatoria o autoimmune in genere, ritardi mentali (X-fragile correlati), malattie metaboliche, malformazioni, etc.

##### **4.2 ANAMNESI PERSONALE REMOTA E PROSSIMA**

Dettaglio dei precedenti episodi abortivi: cartelle cliniche, esami, documentazione ecografica, esami istologici e/o citogenetici.

##### **4.3 ITER DIAGNOSTICO**

- ? Cause anatomiche: esclusione di mediante isteroscopia diagnostica, isterosalpingografia (qualora sussista il dubbio di precedenti aborti tubarici), laparoscopia (solo in casi selezionati). Per l'incontinenza cervicale utile l'anamnesi ostetrica precedente e valutazione clinico-ecografica a 12-13 settimane di gestazione.
- ? Fattori endocrini: LPD e PCO (vedi testo). Diabete scompensato: provvedere a compenso preconcezionale. Disfunzioni tiroidee: nel caso di ipertiroidismo o ipotiroidismo già in precedenza diagnosticati proseguire con la terapia in atto.
- ? Fattori infettivi: esecuzione di tamponi vaginale ed endocervicale. Nel caso di isolamento di germi specifici (in particolare Clamidia o micoplasmi) adottare la terapia appropriata.
- ? Cause genetiche: cariotipo della coppia, consulenza genetica, ev. villocentesi vs amniocentesi nei casi di traslocazione robertsoniana in un membro della coppia. Utilizzo di sonde molecolari nel caso di malattie ereditarie per le quali esista la possibilità di diagnosi prenatale.
- ? Fattori immunologici e/o trombofilici: vedi testo.

## **5. BIBLIOGRAFIA**

Milunsky A. Genetic disorders and fetus, third edition 1992

Regan L., Rai R. : epidemiology and the medical causes of miscarriage; Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000, Oct;14(5):839-54

Goddjin M, Leschot NJ.:genetic aspects of miscarriage, Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000, Oct;14(5):855-65

Patriarca A., Piccioni V. et al.:Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors; Panminerva Med 2000, Jun;42(2):105-8

# Allegato 1

Diagnosi di deficit del corpo luteo (LPD)

Terapia con progesterone naturale per via intramuscolare (50-100 mg /die o a di alterni a seconda degli schemi) vs progesterone a somministrazione intravaginale (costi più elevati), sino a 11-12 settimane.

Disfunzioni tiroidee

Nel caso di ipotiroidismo proseguire con terapia sostitutiva verificando il dosaggio con l'endocrinologo  
Nel caso di ipertiroidismo proseguire con tiamazolo o propiltiouracile verificando i dosaggi con l'endocrinologo.

Diagnosi di PCO

Sostegno della fase luteale con progesterone

Diabete scompensato

Compenso pre-concezionale