



Poliabortività

DOTT.SSA MARAGNO LUCIA

CENTRO BIOGENESI, VIA DEGLI ALPINI 10, MERATE (LC)

POLIABORTIVITÀ

DEFINIZIONE:

SI DEFINISCE POLIABORTIVITÀ IL VERIFICARSI DI 2 O PIÙ ABORTI ENTRO LA 20° SG CONSECUTIVI O ALTERNI TRA GRAVIDANZE EVOLUTIVE.

QUESTA CONDIZIONE SI VERIFICA NELL'1% CIRCA DELLE DONNE IN ETÀ FERTILE DIVENTANDO SEMPRE PIÙ FREQUENTE MAN MANO CHE AUMENTA L'ETÀ MATERNA

Alcuni studi hanno calcolato che, dopo un solo aborto, l'incidenza di uno successivo è pari a quella della popolazione generale e si aggira intorno all'11-14%; dopo un secondo aborto è del 17-30% e dopo il terzo aborto può arrivare al 46%. Questo è il motivo per il quale è opportuno cominciare a fare indagini solo dopo il secondo aborto; perché dopo il primo, la percentuale di rischio è sovrapponibile a quello dell'aborto spontaneo.

Fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di un aborto (aborti spontanei):

- Fumo di sigaretta: effetto dose dipendente, ridurre fino ad un max di 5 sigarette die. Effetto avverso sulla funzione del trofoblasto; la nicotina inibisce la produzione di progesterone e il rilascio di PGE2 da parte delle cellule luteali. Effetto dose dipendente.
- Alcool: effetto dose dipendente, meno di 3-5 unità di alcool a settimana
- Droghe
- Infezioni TORCH (discutibile per la poliabortività)
- Caffè > 3 tazze (300 mg) al dì
- Esposizioni occupazionali: gas medicali, ftalati, bisfenolo A, pesticidi
- Precedenti aborti

Cause di poliabortività

1. Età materna avanzata
2. Genetiche
3. Anomalie della cavità uterina e infezioni uterine
4. Trombofilie
5. Autoimmunità
6. Endocrinopatie
7. Alloimmunità
8. Fattore maschile

Età (anni)	Numero totale di gravidanze	Percentuale di aborto
25-29	350395	9%
30-34	414149	11%
35-39	235049	15%
40-44	93940	25%
>45	25132	51%
>45	1865	75%

Tabella 1: Percentuale di aborti in relazione all'età materna al momento del concepimento.

Cause genetiche

Le anomalie cromosomiche sono la causa più frequente di aborto spontaneo rappresentando il 50-70% delle cause degli aborti del I trimestre.

Di solito si tratta di triploidie: cr 21-16-18-22-13, monosomie x o poliploidie. Le anomalie cromosomiche del prodotto dell'aborto sono meno frequenti quando gli aborti si ripetono. Diventano significative solo quando nei genitori sono presenti anomalie cromosomiche.

Anomalie del cariotipo parentale si ritrovano nel 4,2-6% delle coppie con almeno una storia di due aborti spontanei. L'anomalia di più frequente riscontro nelle coppie con aborti ripetuti è la traslocazione reciproca (scambio di materiale tra due cromosomi), con una frequenza del 4-6%, più di 50 volte superiore rispetto alla popolazione generale (1/1000). Si registra una maggior incidenza tra le donne rispetto agli uomini. La più frequente è la t (13q:14q)

Cause genetiche, diagnosi e terapia

DIAGNOSI: indagare il cariotipo dei genitori.

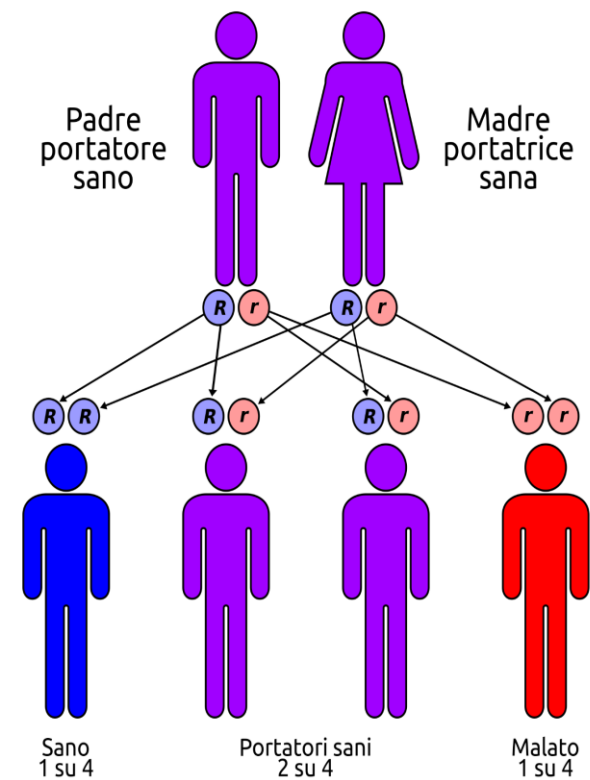
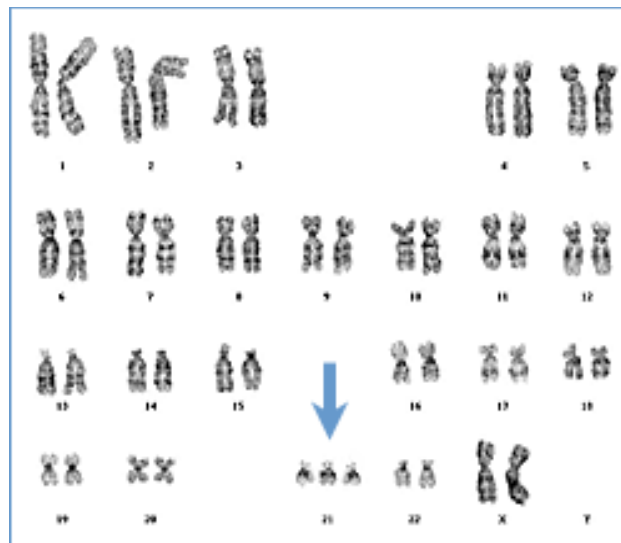
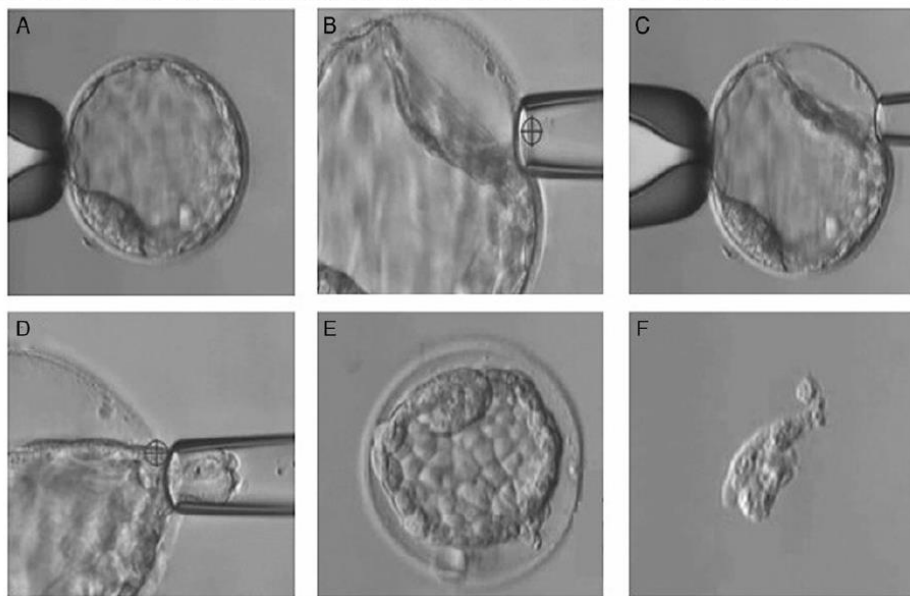
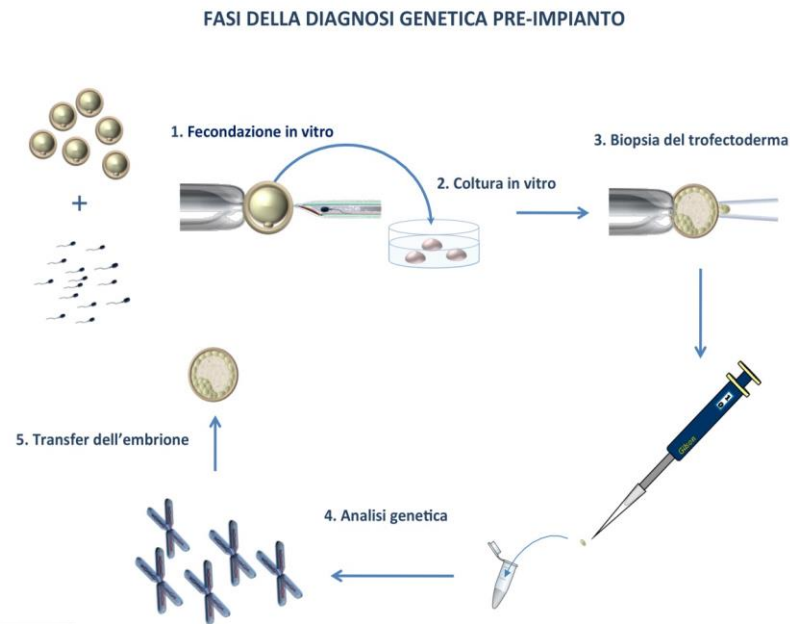
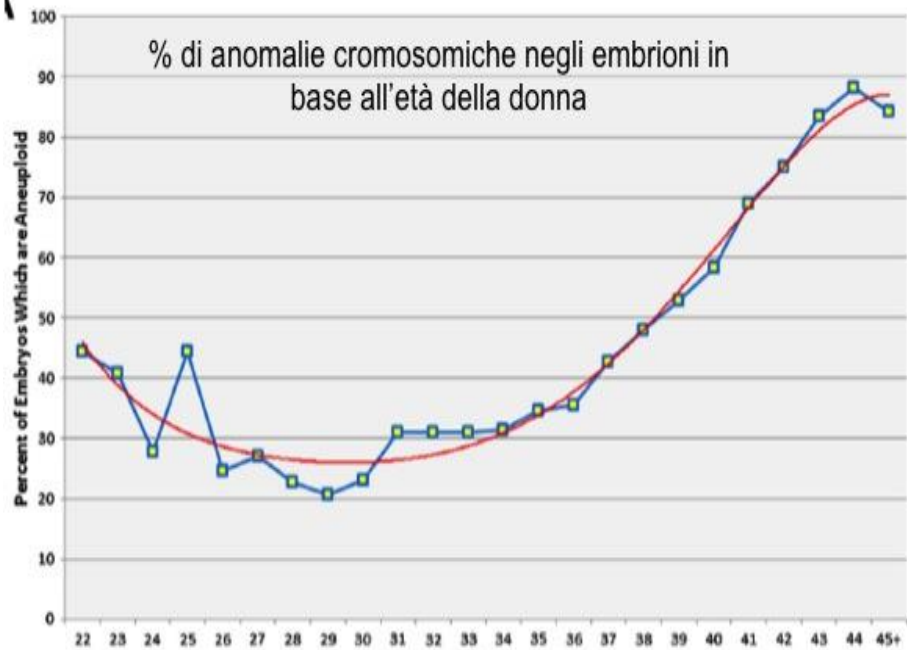
NB un recente audit retrospettivo in Inghilterra, considerando la bassa probabilità che da un cariotipo con traslocazione bilanciata si possa avere un prodotto del concepimento che sopravviva al 2° trimestre (83% nati sani), ha concluso che la ricerca del cariotipo di routine nei genitori con aborti ricorrenti non è indicata a meno che non ci sia una diagnosi di uno sbilanciamento cromosomico nel prodotto del concepimento (solo valutazione costi/benefici).

TERAPIA:

L'unica possibilità di intervenire in questi casi è attraverso la PGT-M (Test Genetico Preimpianto) da effettuarsi pretransfer in cicli di PMA di II livello (FIVET/ICSI).

NB: valutare costi/benefici in considerazione anche della possibilità di falsi positivi intorno al 7%.

NBB: NO PGT A (aneuploidie) per tutte le pz poliabortive, non aumenta i live birth!!! anzi, sono meno!!



Anomalie della cavità uterina

1. UTERO SETTO

l'incidenza di utero setto nelle donne con poliabortività è di circa il 15-25% rispetto allo 0,1 % della popolazione generale. La causa sembrerebbe una riduzione di vascolarizzazione del tessuto fibroso del setto con difetto di perfusione del trofoblasto ma in realtà sembrerebbe che la causa sia una difettosa interazione tra endometrio e trofoblasto (ANCORA TUTTO DA DIMOSTRARE).

NB : sembrerebbe che la presenza di subsetto sia collegata agli aborti del I trimestre mentre l'utero arcuato al parto pretermine

DIAGNOSI: ECO 3D, SONOISTEROGRAFIA VS LAPARO + ISTERO (GOLD STANDARD). NB: DD CON UTERO BICORNE.

TERAPIA: RIMOZIONE CHIRURGICA

2. FIBROMI

Sempre particolarmente dibattuto il ruolo dei fibromi nella poliabortività.

DIAGNOSI: SONOISTEROGRAFIA

TERAPIA: ISC OPERATIVA

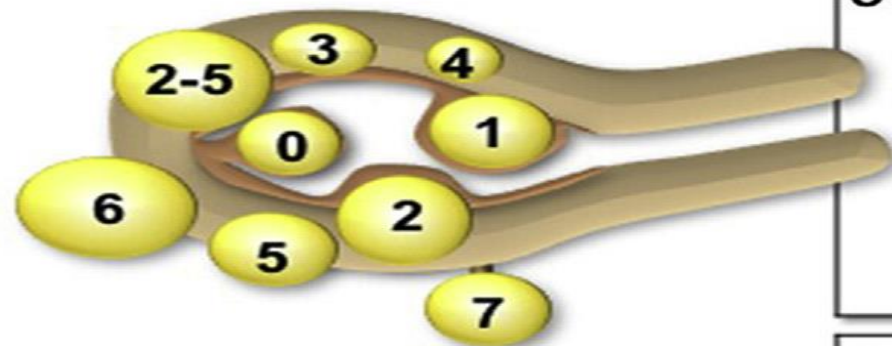
3. POLIPO ENDOMETRIALE

P olyp
A denomyosis
L eiomyoma
M alignancy & hyperplasia

S ubmucosal
O ther

C oagulopathy
O vulatory dysfunction
E ndometrial
I atrogenic
N ot yet classified

Leiomyoma Subclassification System



SM- Submucosal	0	Pedunculated Intracavitary
	1	<50% Intramural
	2	≥50% Intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% Intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% Intramural
	6	Subserosal <50% Intramural
	7	Subserosal Pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid Leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

Cause infettive

➤ Una vaginosi batterica nel I trimestre sembrerebbe aumentare il rischio di parto pretermine

? Terapia: clindamicina orale nel II trimestre. Studi troppo piccoli

➤ ENDOMETRITE CRONICA

DIAGNOSI: BIOPSIA dell'endometrio (anche mediante pipelle):

EI: assenza o presenza di plasmacellule CD138 +, > 10 per campo

? Terapia: tp ab + cortisone non meglio specificate

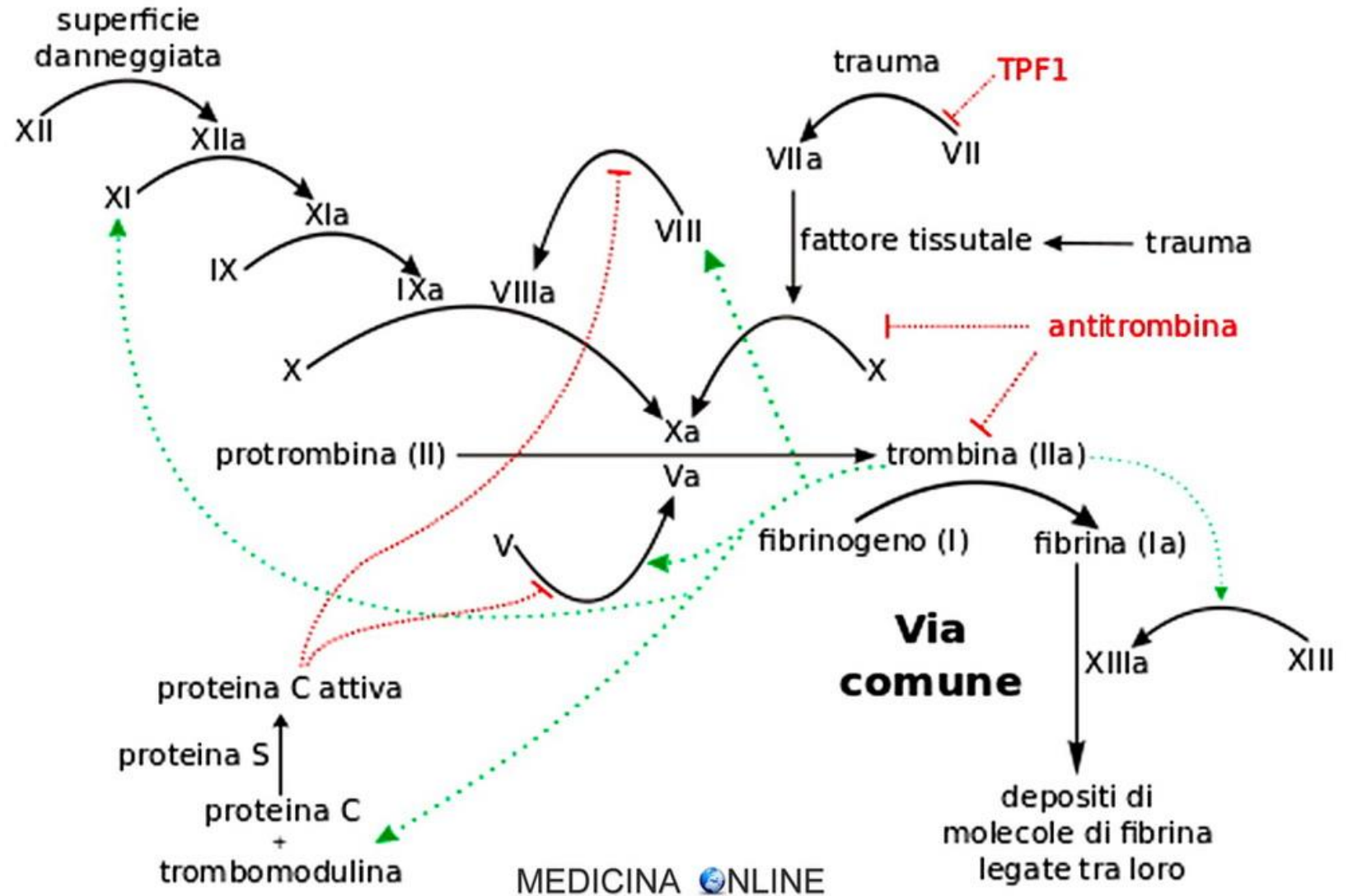
➤ Microbioma endometriale

Trombofilie

- Meccanismo d'azione: protrombotica + infiammatoria locale
- SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI, presente nel 15% delle pz poliabortive rispetto al 2% delle donne con gravidanze fisiologiche, è un'associazione tra LAC, AB ANTICARDIOLIPINA, B2 ANTIGLICOPROTEINA
- FATTORE V ETEROZIGOTE, RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA, PROTROMBINA G20210A (FATTORE II), riduzione della PROTEINA S, della PROTEINA C, dell'ATIII
- aumento del fattore VIII, FATTORE XII E ALTRI ANCORA IN STUDIO
- TERAPIA: EBPM + CARDIOASA. NB: aumentato rischio gastroschisi con ASA, osteopenia con ebpm non confermati!! NON CORTICOSTEROIDI O IMMUNOGLOBULINE EV

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)



Sindrome da ab antifosfolipidi

Criteri clinici

1. Trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriose, venose o dei piccoli vasi, in qualsiasi organo o tessuto, confermate da tecniche di imaging, doppler o dall'istopatologia.
2. Patologia ostetrica:
 - a) Una o più morti fetali oltre la 10^a settimana;
 - b) Uno o più parti prima della 34^a settimana, accompagnati da preeclampsia o severa insufficienza placentare;
 - c) Tre o più aborti prima della 10^a settimana.

Criteri laboratoristici

1. Anticorpi anticardiolipina (aCL) β 2 dipendenti di classe IgG e/o IgM a titolo medio-alto, misurati con metodica ELISA standardizzata in due o più occasioni ad almeno 12 settimane di intervallo.
2. Lupus Anticoagulant (LAc) risultato positivo in due rilevazioni a 12 o più settimane di intervallo, rilevato secondo il metodo raccomandato dal Sottocomitato del Lupus Anticoagulant/phospholipid Dependent Antibodies, consistente nei seguenti passaggi:
 - a) Prolungamento di un test di coagulazione dipendente dai fosfolipidi (KCT, aPTT, DRVVT, ecc.);
 - b) Mancata correzione con mixing di plasma normale;
 - c) Correzione ottenuta con aggiunta di fosfolipidi;
 - d) Esclusione di altre coagulopatie.
3. Anticorpi anti- β 2 glicoproteina I di classe IgG e/o IgM, misurati con metodica ELISA standardizzata in due o più occasioni ad almeno 12 settimane di intervallo.

Fattori anticoagulanti

- ATIII: inibitore della coagulazione, inattiva la trombina, prodotto dal fegato. L'eparina si lega all'ATIII accelerandone l'attività.

Deficit ATII ereditato in autosomica dominante, trombofilia congenita con il più alto rischio trombogeno. 1% dei pazienti con tromboembolismo venoso.

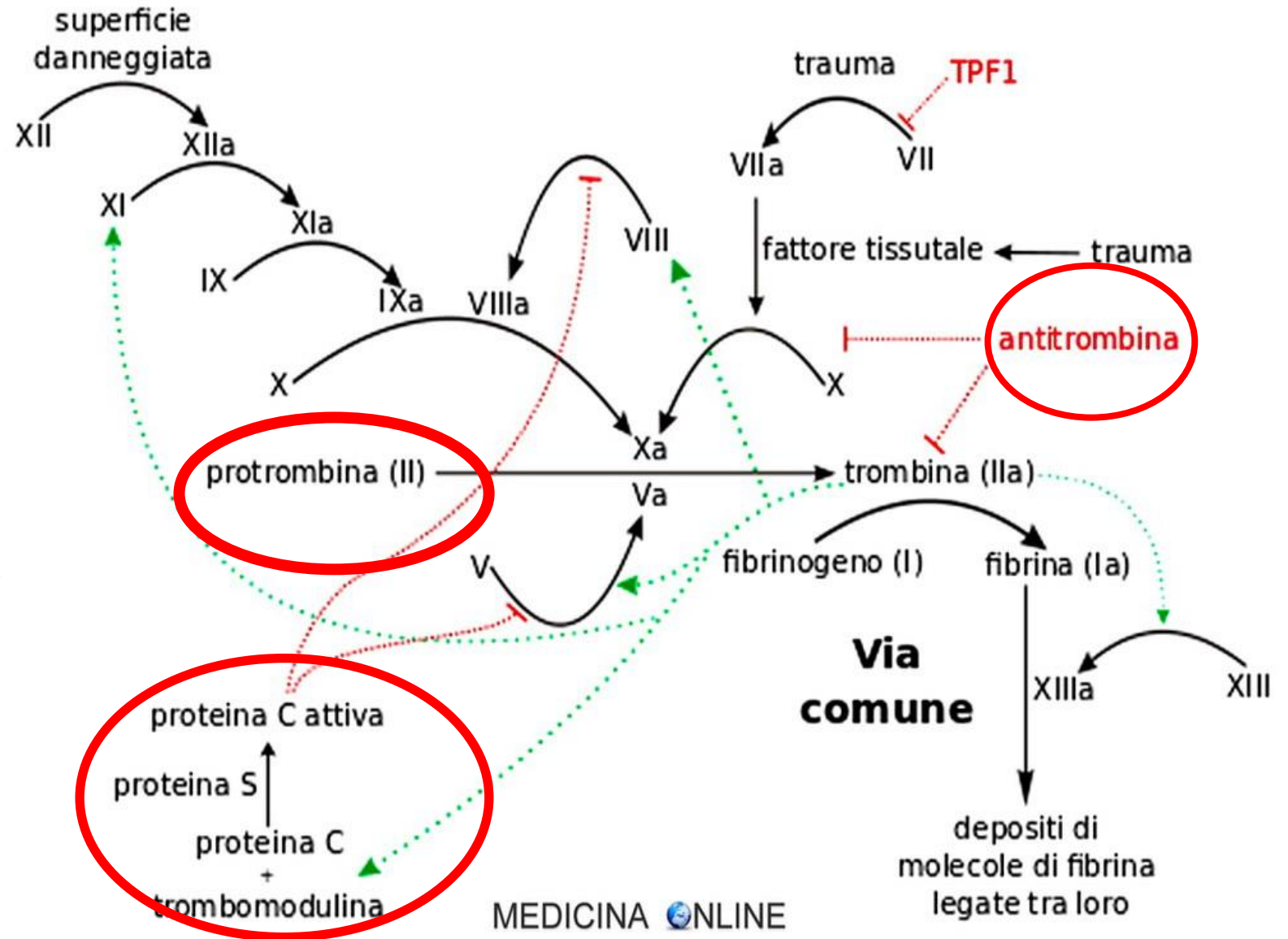
- PROTEINA C : vitamina k dipendente, sintetizzato dal fegato. Lega la trombomodulina presente sugli endoteli.

Deficit PROTEINA C: incontrollata produzione di fibrina, incidenza 0,15-0,8%.

- PROTEINA S: vitamina k dipendente, cofattore proteina C. deficit: incontrollata produzione di fibrina, incidenza 0,1-0,2%. Modalità autosomica dominante. Deficit di proteina S fisiologica in gravidanza

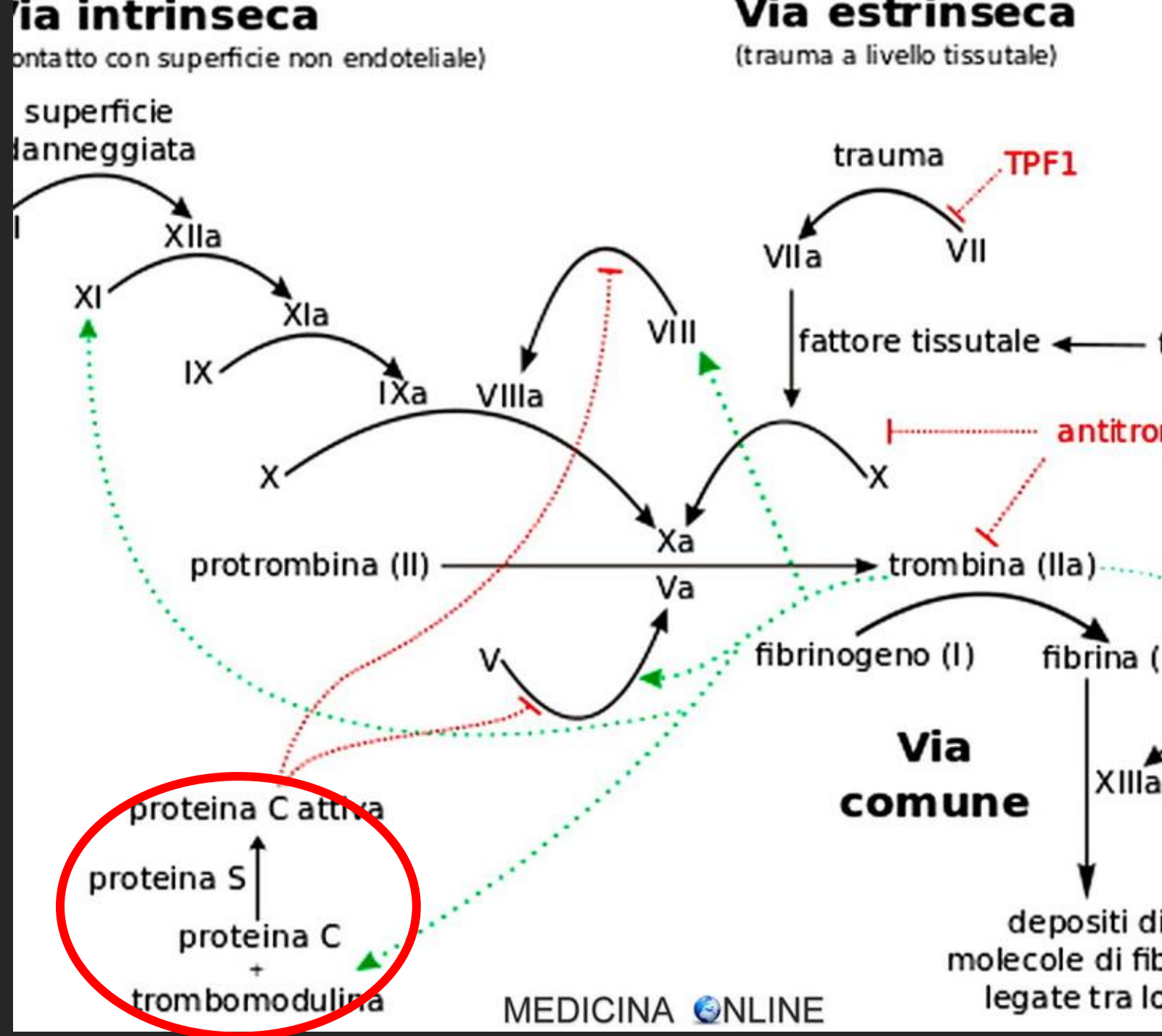
Via intrinseca (contatto con superficie non endoteliale)

Via estrinseca (trauma a livello tissutale)



Fattore V Leiden

- fattore V Leiden: sostituzione di un singolo nucleotide del gene del fattore V. ereditarietà autosomica dominante, frequenza in eterozigosi del 3-8%, 1 su 1000 in omozigosi (solo caucasici)
- La maggior parte dei pazienti con resistenza alla proteina C attivata hanno una mutazione eterozigote per il fattore V Leiden
- Se presente la resistenza alla proteina C attivata, la proteina C diminuisce con conseguente aumento della fibrina
- La mutazione in eterozigosi è associata con un rischio sette volte aumentato di avere una trombosi nel corso della vita, sebbene in omozigosi il rischio sia aumentato di 50-100 volte.



Fattore II e MTHFR

- La mutazione della protrombina G20210A è una mutazione puntiforme (A al posto di G) in posizione 20210 del gene della protrombina. Questa mutazione è associata ad aumentate concentrazioni plasmatiche di protrombina, aumentata formazione di trombina e ad un incremento del rischio di trombosi venose ed arteriose. La mutazione è presente in eterozigosi nel 2-3% della popolazione generale nella razza caucasica. Il riscontro del polimorfismo G20210A in pazienti con trombosi venosa profonda è del 6-18%. Diversi studi internazionali hanno messo in evidenza la probabile associazione tra la mutazione della protrombina e l'aborto ripetuto.
- l'iperomocisteinemia. Due i più frequenti polimorfismi : il C677T che si riscontra nel 10-20% della popolazione caucasica. La frequenza di omozigosi per questa mutazione è circa del 10%. Nello stato di eterozigosi i livelli di omocisteina sono generalmente normali o lievemente aumentati mentre i pazienti con omozigosi possono avere dei livelli significativamente aumentati di omocisteina. Un secondo polimorfismo dell'MTHFR, è il polimorfismo A1298C; questa mutazione ha una frequenza del 33% nella popolazione tedesca. La mutazione eterozigote combinata di MTHFR C677T e MTHFR A1298C determina iperomocisteinemia e riduzione dei livelli plasmatici dei folati.

I livelli plasmatici di omocisteina aumentano in molte condizioni congenite ed acquisite e l'iperomocisteinemia è associata con lo sviluppo di trombosi venose ed arteriose. Durante la gravidanza i livelli di omocisteina si riducono, indipendentemente dall'entità dell'apporto alimentare. L'iperomocisteinemia in gravidanza è stata correlata a diverse condizioni patologiche, come difetti nella chiusura del tubo neurale, infarti placentari, IUGR e distacco di placenta. Ricordiamo che il deficit di folati è la più comune causa acquisita di iperomocisteinemia. È stato dimostrato che la terapia con vitamina B6 riduce i livelli di omocisteina del 50% ed è efficace nel ridurre il numero di eventi vascolari. Il trattamento con vitamina B12 ed acido folico hanno indotto una risposta nei pazienti resistenti al trattamento con la sola vitamina B6.

Autoimmunità

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia sistemica di origine autoimmune associata alla presenza di autoanticorpi diretti contro i costituenti del nucleo cellulare. Questa malattia colpisce frequentemente le giovani donne. Nella pratica clinica la diagnosi di LES, in una donna con aborti ripetuti, si basa sulla ricerca all'anamnesi di manifestazioni cliniche e sul dosaggio di anticorpi anti-nucleo.

Per quanto riguarda gli aborti ripetuti, tutti gli studi mostrano che la percentuale è aumentata in caso di Lupus dal 20 al 30% delle gravidanze. I principali fattori di rischio per la polibortività sono la presenza di anticorpi anticardiolipina (si parla in questo caso di sindrome da aPL secondaria) e la storia di aborti precedenti. Ricordiamo che la prevalenza media nel LES della positività agli ACA è del 44% mentre quella del LAC è del 34%.

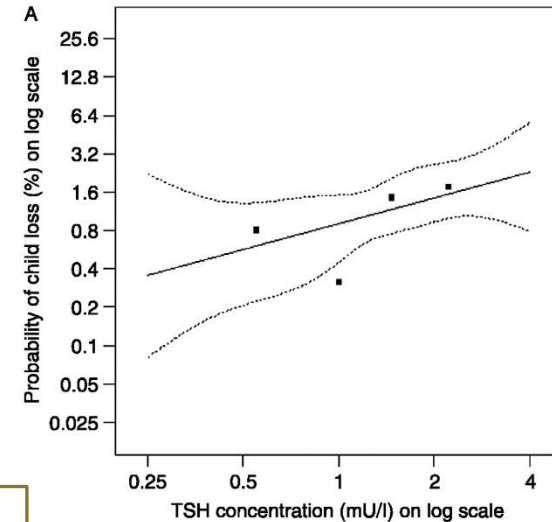
Celiachia

Endocrinopatie

- IPOTIROIDISMO: Valori ottimali di TSH $< 2,5$. se tiroide ben controllata, non aumento di rischio. Se presenza di positività degli anticorpi, valutare comunque terapia.
- DIABETE MELLITO: Alti livelli di hb a1c aumentano il rischio ma se ben controllato, non aumento di rischio
- OBESITÀ: Aumenta rischio di aborto del primo trimestre. A volte in associazione con PCOS
- PCOS: >rischio di poliabortività per insulino resistenza, iperinsulinemia, elevata secrezione dell'LH, alti livelli di androgeni, fase luteale deficitaria (tutto da definire)
- DEFICIT DI PROGESTERONE: il PRG è necessario per un buon impianto forse dovuto allo shift tra Th1 (proinfiammatorio) a Th2 (antiinfiammatorio)
- IPERPRL

IPOTIROIDISMO E ABORTO

Aumento del rischio di aborto del 60% per ogni raddoppiamento dei livelli di TSH



Benhadi , 2009

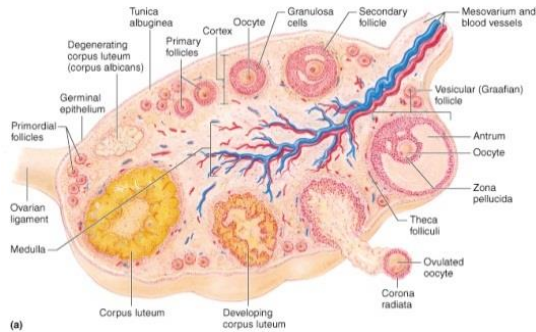
	TSH<2.5 mU/L		TSH tra 2.5-5 mU/L	
	Group A (n = 3481)		Group B (n = 642)	
	Pregnancy loss (n = 127) (3.6%)	No pregnancy loss (n = 3354) (96.4%)	Pregnancy loss (n = 39) (6.1%)	No pregnancy loss (n = 603) (93.9%)
Age (yr)	31.7 ± 3.1	28.5 ± 5.0	31.3 ± 2.4	29.0 ± 5.2
Previous babies (n)	88 (69.3%)	2359 (70.3%)	28 (71.8%)	430 (71.3%)
Smoking (%)	1 (0.8%)	184 (5.5%) ^a	0 (0.0%)	38 (6.3%)
First gynecological visit (wk)	8.9 ± 1.5	8.8 ± 1.6	8.8 ± 1.5	8.9 ± 1.5
Week of pregnancy loss	11.7 ± 3.7		11.8 ± 3.6	
TSH first trimester (mIU/liter), median (interquartile range)	0.72 (0.30–1.33)	0.82 (0.36–1.40)	3.29 (2.79–3.61)	3.14 (2.79–3.43)
Free T ₄ first trimester (pmol/liter)	12.4 ± 2.2	12.2 ± 2.1	9.9 ± 2.4	10.6 ± 2.1
Family history of thyroid disease (%)	13 (10.2%)	430 (12.8%)	7 (17.9%)	57 (9.4%)
Goiter (%)	0 (0%)	29 (0.9%)	0 (0%)	4 (0.7%)
Symptoms of hypo-/hyperthyroidism (%)	7 (5.5%)	260 (7.7%)	3 (7.7%)	42 (7%)
Type 1 diabetes/autoimmune disease (%)	0 (0%)	34 (1%)	0 (0%)	6 (1%)
Irradiation (%)	0 (0%)	1 (0.03%)	0 (0%)	1 (0.2%)
Previous miscarriage/preterm deliveries (%)	3 (2.4%)	47 (1.4%)	0 (0%)	9 (1.5%)

Demographic information, pregnancy history, clinical information, thyroid function tests, and mean week of pregnancy loss are broken down by group and whether pregnancy loss occurred. Group A TSH levels are below 2.5 mIU/liter; group B TSH levels are between 2.5 and 5.0 mIU/liter.

^a P < 0.05 for comparison between miscarriage and no miscarriage subgroups within group.

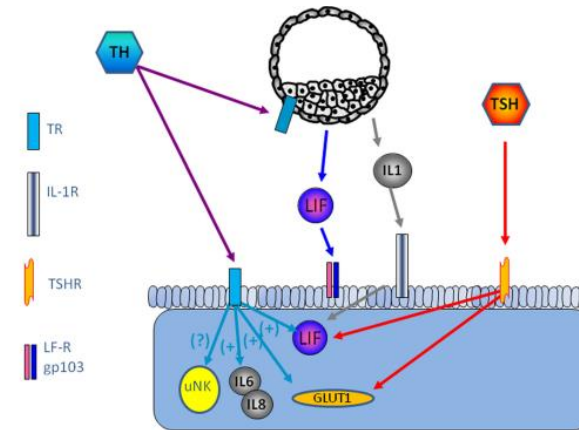
**TSH 2.5
mU/L**

Negro, 2010



Azione sinergica degli OT con FSH

OT: esercitano effetti stimolatori diretti sulla funzione delle cellule della granulosa, come la differenziazione morfologica e la formazione del recettore LH/hCG



A livello endometriale sono presenti recettori per ormoni tiroidei e TSH ed aumentano nella fase recettiva

OT: ruolo fondamentale durante l'impianto e i primi stages dello sviluppo embrionale

Terapie

- tp sostitutiva
- tp ipoglicemizzante
- Calo ponderale
- Soppressione dei livelli alti di LH (frequente nelle PCOs) non aumenta i nati vivi.
- Metformina: non evidenze sufficienti ma tendenza al miglioramento
- Supplementazione con progesterone: non evidenze sufficienti
- Supplementazione con hcg: non evidenze sufficienti

Alloimmunità

La sopravvivenza del feto semi-allogenico dipende dalla soppressione della risposta immunitaria materna.

Rapporto tra le HLA fetali e il sistema immunitario materno: È stato ipotizzato che le molecole HLA giochino un ruolo nella resistenza del trofoblasto non-villoso nella lisi mediata dalle cellule NK uterine (uNK), presenti in grande numero a questo livello, inibendone l'attività citolitica e la migrazioni attraverso la placenta.

Una eccessiva risposta immunitaria materna contro gli antigeni paterni porta ad una produzione abnorme di cellule immunitarie e di citochine; si ritiene che questa condizione sia associata all'abortività ripetuta. In particolare, attualmente, l'attenzione è focalizzata sul rapporto tra abortività ripetuta e cellule Natural Killer (NK).

Cytokine: th1 (proinfiammatorie): es TNF e Th 2 (antiinfiammatorie): interleukina 4-6-10. sembra che nelle pz polia. Ci sia una prevalenza di Th1 invece che di Th2

Terapia

- immunoglobuline intravenose
- immunoterapia con linfociti allogenici (infusione linfociti paterni)
- Immunizzazione con cellule paterne
- Agenti Anti TNF !!! Può causare linfoma, LAC etc !!
- Infusione di intralipidi, dovrebbero ridurre la produzione periferica di Nk e sopprimere la produzione di citochine proinfiammatorie
- Adalimumab, ff anti TNF (citokina proinfiammatoria)
- somministrazione sottocutanea di G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). GCSF è una citochina prodotta dalle cellule della decidua

Altre cause

➤ Fattore maschile: frammentazione del DNA spermatico

terapia: Migliorare stili di vita, antiossidanti

➤ Psicologiche

tender-loving care



Grazie per l'attenzione!

DOTT.SSA MARAGNO LUCIA

CENTRO BIOGENESI, VIA DEGLI ALPINI 10, MERATE (LC)

bibliografia

- ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, Human Reproduction Open, pp. 1-12,2018
- RCOG green-top Guideline No. 17
- ESHRE guidelines recurrent miscarriage
- Evidence-based guidelines for investigation and medical treatment of recurrent miscarriage, Eric Jauniaux, Human reproduction Vol.21, No.9 pp2216-2222,2006
- Modern management of recurrent miscarriage, Hayden Anthony, Aust N Z J Obstet Gynaecol 2019; 59:36-44
- Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. [Fertil Steril](#). 2017 Sep;108(3):416-425. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.034