

Eziopatogenesi virale (HCV) nel determinismo dell'aborto ricorrente (ripetuto ed abituale)

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

RIASSUNTO: Eziopatogenesi virale (HCV) nel determinismo dell'aborto ricorrente (ripetuto ed abituale).

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

L'aborto ricorrente può essere definito come la presenza di due (aborto ripetuto) o più aborti (aborto abituale) di tipo consecutivo.

Diverse condizioni possono essere individuate come fattori eziopatogenetici di aborto ricorrente; tuttavia, circa la metà dei casi rimane ancora senza causa apparente (aborto "sine causa").

Nel nostro studio sono state inserite 350 donne in stato di gravidanza con storia clinica di aborto ricorrente, le quali sono state studiate in riferimento all'infezione da HCV.

Delle 350 donne esaminate, 65 (18,6%) sono risultate positive per tale infezione.

In particolare, 53 (81%) hanno presentato una positività della viremia compresa tra 10^3 e 10^6 copie/ml; mentre, le restanti 12 (19%) hanno evidenziato una positività della viremia $> 10^6$ copie/ml.

Pertanto, l'interessamento del prodotto del concepimento da parte dell'HCV potrebbe essere suggestivo di un significativo aspetto eziopatogenetico nel determinismo dell'aborto ricorrente.

SUMMARY: HCV infection and recurrent miscarriage.

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

Recurrent abortion is defined as two (repeated abortion) or more (usual abortion) consecutive pregnancies loss.

Several conditions may play the role of etiopathogenetic factors of recurrent abortion; anyway, there is not yet an obvious cause for about half of cases ("sine causa" abortion).

We evaluated 350 pregnancy women with clinical history of recurrent miscarriage; we have looked for HCV infection in all of them.

Among the 350 women, 65 (18,6%) had HCV infection.

Particularly, 53 (81%) showed viremia levels between 10^3 and 10^6 copies/ml; the other 12 cases showed viremia levels higher than 10^6 copies/ml.

Therefore, embryo's HCV infection may represent a significant etiopathogenetic factor for recurrent abortion.

KEY WORDS: Virus dell'Epatite C - Aborto ricorrente.
Hepatitis C virus - Recurrent miscarriage.

Introduzione

L'aborto spontaneo può essere definito come l'interruzione della gravidanza entro la 24^a settimana di gestazione (definizione derivante da una media statistica legislativa della letteratura internazionale).

Si parla di aborto ripetuto quando la paziente ha avuto almeno due aborti consecutivi, e di aborto abituale quando gli aborti consecutivi sono stati tre o più di tre (1).

L'incidenza di aborto ricorrente è intorno al 2-3% di tutte le gravidanze (1, 7).

È possibile riconoscere un fattore eziopatogeneti-

co collegabile al ripetersi dei fallimenti riproduttivi in circa il 60% dei casi, in cui si evidenziano nella donna o nel partner anomalie genetiche, malattie endocrine, anomalie anatomiche congenite o acquisite, fattori autoimmuni, infezioni o stati trombofilici (2).

Una anomalia cromosomica è presente nel 3-6% delle coppie colpite da aborto spontaneo ricorrente (ASR); l'anomalia cromosomica più comune è la presenza di una traslocazione bilanciata (3).

La frequenza delle anomalie del cariotipo di prodotti di ASR varia enormemente in letteratura: dal 6 al 60%. Questa differenza potrebbe essere dovuta a difficoltà tecniche relative alla indagine citogenetica del materiale abortivo e/o a problematiche inerenti al reclutamento delle pazienti (1).

Il 10-30% delle donne con ASR presenta anomalie congenite dell'utero (utero unicorne, utero didelfo, utero bicorni, utero setto, etc.) o anomalie acquisite (incompetenza cervico-istmica, leiomiomi, sinechie

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura
Servizio di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
(Dirigente: P. Pennesi)

Pervenuto in Redazione: dicembre 2004

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

endouterine, etc.) (4, 5).

I fattori endocrini (insufficienza luteinica, malattie tiroidee, sindrome dell'ovaio policistico ed altri) contribuiscono all'aborto ricorrente nel 10-20% dei casi (6).

Le trombofilie congenite (deficit di proteina C e proteina S, deficit di Antitrombina III, fattore V Leiden, omozigosi per la variante della metilentetraidrofollato-reduktasi- MTHFR ed altre) sono associate in grado variabile con alcune patologie della gravidanza, tra cui l'aborto ricorrente (8).

La presenza di anticorpi antifosfolipidi si associa frequentemente ad una storia ostetrica di ASR (9).

I fattori infettivi (infezioni batteriche, virali, parassitarie, fungine) sono tutte teoricamente causa di aborto, anche se l'associazione con l'aborto ricorrente è tra le più controverse (10).

Nei casi di sindrome da aborto ricorrente *sine causa*, in cui cioè tutte le indagini risultano normali, si ritiene che siano in gioco cause "alloimmuni", sostenute da alterazioni dei meccanismi di riconoscimento immunologico materno-fetale; l'aborto potrebbe essere il rigetto dell'embrione che viene a rappresentare una sorta di trapianto semiallogenico per la madre.

Materiale e metodi

Nel nostro studio sono state inserite 350 donne in stato di gravidanza con storia clinica di aborto ricorrente.

Tali donne sono state studiate, oltre al monitoraggio biochimico, biofisico e strumentale ordinario della gravidanza, in particolare in riferimento all'infezione da HCV utilizzando le seguenti indagini di laboratorio:

- test RIBA II e test ELISA di III generazione (180 pazienti) per la ricerca degli Ab anti HCV.
- Metodica PCR e AMPLICOR HCV MONITOR (170 pazienti) per la ricerca dell'HCV-RNA.

Risultati

Delle 350 donne esaminate, 65 (18,6%) sono risultate positive per l'infezione da HCV.

Di queste, 53 (81%) hanno presentato una positi-

vità della viremia compresa tra 10^5 e 10^6 copie/ml; le restanti 12 (19%) hanno evidenziato una positività della viremia $> 10^6$ copie/ml.

In tutte le pazienti, l'aborto spontaneo è avvenuto entro la 12^a settimana di gravidanza.

Discussione e conclusioni

Il nostro studio evidenzia che l'eventuale interessamento del prodotto del concepimento da parte dell'HCV, escludendo tutte le altre predette cause di aborto ricorrente (genetiche, anatomiche, endocrine, autoimmuni, etc.) ed escludendo anche l'aborto ricorrente "sine causa", possa essere suggestivo di un significativo aspetto eziopatogenetico nel determinismo dell'aborto ricorrente.

Non sono stati determinanti, per la insorgenza dell'evento abortivo, i diversi livelli di viremia riscontrati nelle pazienti (tra 10^5 e 10^6 copie/ml oppure $> 10^6$ copie/ml).

Peraltro, è stato determinante il tempo di persistenza della viremia; tutte le pazienti, infatti, presentavano una diagnosi di infezione da HCV da almeno 5 anni antecedenti alla prima gravidanza.

Non sono state determinanti le terapie effettuate sempre in tempo antecedente alla prima gravidanza, in caso di persistenza della viremia durante la gravidanza.

Sarebbe stato interessante avere il dato inerente alla ricerca dell'HCV a livello del materiale abortivo, ai fini della valutazione del rapporto diretto causa-effetto tra infezione da HCV dell'embrione o del feto e determinismo dell'aborto patologico.

In assenza di tale dato, il rapporto eziopatogenetico tra l'infezione da HCV e l'aborto ricorrente è da riferirsi verosimilmente alle molteplici manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C.

Ai fini programmatici, in tutti i casi di aborto ricorrente con positività della viremia da HCV, sarebbe opportuna una impostazione terapeutica pregravidica, relativa alla profilassi dell'aborto ricorrente medesimo, basata sulla ottimizzazione dell'insorgenza dell'evento gravidico in un momento più favorevole, caratterizzato da assenza della viremia medesima, ottenuta tramite terapia specifica.

Bibliografia

1. VINATIER D., DUFOUR P., BERARD J., LEROY J.L.: *Aborti spontanei ripetuti*. Encycl Med Chir (Elsevier, Parigi), Ginecologia-Ostetricia, 770-A-20, 12 p. 1998.
2. PLOUFFE L., WITHE E.W.: *Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent performance of couples: have we made any progress in the past 10 years?* Am J Obstet Gynecol 167: 313-21; 1992.
3. CAMPANA M., SERRA A., NERI G.: *Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: a study of 269 balanced translocations*. Am J Med Genet, 24: 341-356; 1986.

Eziopatogenesi virale (HCV) nel determinismo dell'aborto ricorrente (ripetuto ed abituale)

4. CLIFFORD K., RAI R., WATSON H., REGAN L.: *An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases*. Hum Reprod, 9: 1328-1332; 1994.
 5. MAKINO T., UMEUCHI M., NAKADA S., LIZUKA R.: *Incidence of congenital uterine anomalies in repeated reproductive wastage and prognosis for pregnancy after metroplasty*. Int J Fertil, 37: 167-170; 1992.
 6. STIRRAT G.M.: *Recurrent miscarriage. II: clinical associations, causes and management*. Lancet, 36: 728-33; 1990.
 7. ALBERMAN E.: *The epidemiology of repeated abortion*. In: Beard R.W., Sharp F., eds. *Early pregnancy loss: mechanisms and treatment*. London: RCOG, 9-17; 1988.
 8. PRESTON F.E., ROSENDAAL F.R., WALKER I.D., BRIET E., BERNTORP E., CONARD J., et al.: *Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia*. Lancet, 348: 913-16; 1996.
 9. REECE E.A., GABRIELLI S., CULLEN M.T., ZHENG XZ, HOBBS J.C., HARRIS E.N.: *Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies*. Am J Obstet Gynecol, 163: 162-169; 1990.
 10. SUMMERS P.R.: *Microbiology relevant to recurrent miscarriage*. Clin Obstet Gynecol, 148: 140-146; 1984.
-