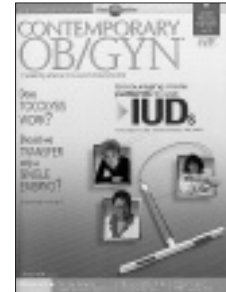


Cause non genetiche delle perdite fetali ricorrenti

U.M. REDDY



È definito aborto spontaneo (AS) la perdita della gravidanza prima della 20^a settimana di gestazione o un peso fetale ≤ 500 g. Sebbene la maggior parte delle cause di AS siano genetiche (50-75%), anche fattori non-genetici si accompagnano ad aborto spontaneo ricorrente (ASR). Storicamente, l'aborto spontaneo ricorrente (ASR) veniva definito come 3 o più perdite consecutive della gravidanza. L'ASR è un problema clinico comune, che colpisce l'1% delle donne in età riproduttiva. Una causa precisa viene identificata in circa il 50% delle coppie.

Epidemiologia

L'ASR è attualmente definito come la perdita di 3 o più gravidanze, non necessariamente consecutive. Delle gravidanze clinicamente note, il 10-15% termina con un aborto spontaneo. La maggior parte di queste perdite della gravidanza sono clinicamente evidenti alla 12^a settimana della gestazione. Un tempo si riteneva che il rischio di ASR aumentasse progressivamente ad ogni aborto spontaneo e portasse una donna ad avere una probabilità dell'80% di un successivo aborto spontaneo dopo i primi tre. Attualmente si pensa invece che il rischio aumenti con il numero di gravidanze perse, ma molto gradualmente, e che raramente superi il 40-50%. Per una donna che ha partorito un feto vivo, anche se ha avuto più aborti spontanei, il rischio di abortire spontaneamente in seguito è del 30% per ogni gravidanza.

Diagnosi e trattamento

Non c'è un numero specifico di perdite né un criterio rigorosamente stabilito che giustifichi la valutazione dell'ASR o ne definisca l'ambito. Le decisioni devono essere prese caso per caso, considerando l'età della donna, i tempi e le circostanze in cui i precedenti aborti spontanei si sono verificati, gli elementi della storia medica personale e familiare, e il livello d'ansia della coppia. Sebbene l'ASR sia definita come 3 o più perdite, indagini cliniche e trattamento possono essere presi in considerazione nelle coppie con 2 aborti spontanei consecutivi, qualora sia presente una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- attività cardiaca embrionale osservata in una precedente perdita della gravidanza;
- cariotipo normale del prodotto del concepimento di una gravidanza precedente;
- età ≥ 35 anni;
- infertilità.

Solo 4 cause di ASR sono ampiamente accettate:

- anomalie nel cariotipo dei genitori;
- sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi;
- malformazioni uterine;
- insufficienza cervicale.

Altre cause sono state implicate, ma non accertate: alloimmunopatologia, trombofilia ereditaria, endocrinopatie, infezioni, ed esposizioni ambientali.

Anche dopo valutazione completa, l'ASR resta inspiegato in oltre la metà delle coppie colpite. La maggior parte delle coppie accoglie con favore la valutazione volta a identificare ogni fattore predisponente. Quando si possono accertare una probabile causa, un counseling e un trattamento specifici possono migliorare la prognosi per una gravidanza coronata da successo. Anche quando non è possibile trovare cause specifiche, la rassicurazione e l'incoraggiamento dei medici sono importanti.

Fattori anatomici

Le anomalie uterine congenite e acquisite forniscono una spiegazione dell'ASR nel 10-15% delle donne che ne soffrono, e vengono identificate con l'ecoisterografia e l'isterosalpingografia. Per differenziare con precisione gli uteri settati e bicorni può essere necessario l'imaging di risonanza magnetica.

L'**utero settato** è la più comune anomalia mülleriana, quella più strettamente correlata alla perdita della gravidanza (65% degli aborti spontanei), e la malformazione che viene corretta più facilmente e con maggior successo dalla settoplastica per via isteroscopica.

L'**utero unicorne** si accompagna a una incidenza di aborti spontanei del 50%.

L'**utero didelfo** e l'**utero bicorne** si associano a una incidenza di aborti spontanei del 40% circa. Tuttavia, le procedure di metroplastica addominale sono raramente indicate nelle donne con queste malformazioni uterine. Il cerchiaggio cervicale può aiutare a migliorare gli esiti delle gravidanze nelle donne con uteri bicorni e in quelle con un utero unicorne o didelfo che hanno una storia di perdita previtale del feto o che all'inizio della gravidanza mostrano un progressivo accorciamento del collo uterino.

Nelle donne con ASR vengono spesso identificati leiomiomi uterini, ma significativi sono soltanto i miomi sottomucosi e quelli più voluminosi intramurali che invadono o distorcono la cavità uterina. Le aderenze intrauterine sono una causa rara ma definita di ASR, e la loro lisi isteroscopica migliora gli esiti delle gravidanze. Infine, sebbene il dietilstilbestrolo (DES) sia stato bandito nel 1971, a volte si vedono ancora donne con danni. Circa il 70% delle donne esposte *in utero* al DES hanno un'anomalia di sviluppo dell'utero e un rischio doppio di ASR (24%). Nelle donne con storia di esposizione al DES e di perdita della gravidanza nel 2° trimestre o di parto pretermine va preso in considerazione il cerchiaggio (Tab. 1).

TABELLA 1 - DISTURBI ANATOMICI CAUSA DI ABORTO SPONTANEO.

Disturbo	Terapia disponibile
Setto uterino	Resezione isteroscopica
Utero bicorne	Metroplastica
Utero didelfo	Metroplastica
Utero unicorne	Cerchiaggio
Leiomiomi*	Miomectomia
Aderenza intrauterina	Lisi per via isteroscopica
Insufficienza cervicale	Cerchiaggio vaginale
*Non accertati quale causa	

Fattori immunologici

Meccanismi sia autoimmuni che alloimmuni sono implicati quali cause di ASR. I disturbi autoimmuni comportano una risposta immune diretta contro una parte specifica dell'ospite, quelli alloimmuni una anormale risposta immune materna ad antigeni fetali o placentari, tra cui anticorpi citotossici, assenza di anticorpi materni bloccanti, e disturbi della funzione e della distribuzione delle cellule *natural killer* (NK).

Malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (LES) e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS, *AntiPhospholipid Syndrome*) sono malattie identificabili e trattabili associate ad ASR. L'APS è caratterizzata da livelli significativi di anticorpi antifosfolipidi [lupus anticoagulante o anticorpi anticardiolipina; livelli positivi medi o elevati di immunoglobulina G (IgG) in almeno due occasioni, a distanza di più di 8 settimane l'una dall'altra] e da una o più caratteristiche cliniche, tra cui ASR, morte fetale e trombosi.

L'APS è causa di ASR nel 5-10% delle donne affette. La sindrome può verificarsi nelle donne quale condizione primaria oppure come condizione secondaria nelle pazienti con una sottostante malattia autoimmune (ad es., LES). Gli anticorpi antifosfolipidi predispongono alla trombosi placentare o interferiscono con il normale sviluppo della circolazione uteroplacentare, provocando perdite della gravidanza sia nella fase iniziale che in quel-

la avanzata della gestazione. Lupus anticoagulante e anticardiolipina sono i due anticorpi antifosfolipidi meglio caratterizzati, e i soli test immunologici validati nella diagnosi dell'ASR. Questi anticorpi causano anticoagulazione *in vitro* e trombosi *in vivo*. L'aumentato rischio di perdita della gravidanza dipende sia dal livello anticorpale che dalla storia ostetrica. Risultati positivi bassi sono di significato discutibile, poiché i pazienti con APS hanno quasi sempre titoli altamente o mediamente positivi. La valutazione di altri anticorpi antifosfolipidi non si è dimostrata utile. La terapia combinata con aspirina ed eparina è il trattamento più efficace e sicuro, ed è quella cui dare la preferenza nelle donne con ASR associata a APS.

Le malattie alloimmuni che coinvolgono il riconoscimento e la risposta da parte del sistema immunitario materno sono cause sospette di ASR. Si riteneva che dalla condivisione dell'HLA tra marito e moglie derivasse l'assenza di un anticorpo gravidanza-specifico che proteggeva dal rigetto materno la metà del feto a lei estranea. Tuttavia, tutti gli attuali metodi di esame delle sospette patologie alloimmuni, tra cui la determinazione dell'HLA, i test delle cellule immuni (colture miste linfocitarie, valutazione delle cellule NK) e i dosaggi delle citochine sono ancora nella fase sperimentale. Nessuna delle due principali immunoterapie proposte per il trattamento dei disordini autoimmuni nelle donne con ASR, immunizzazione con i leucociti paterni o le immunoglobuline endovena, si è dimostrata efficace.

Trombofilie ereditarie

Le trombofilie ereditarie dovute a mutazioni genetiche dei fattori della coagulazione e che provocano trombosi placentare sono emerse quale causa potenzialmente importante di ASR. Tuttavia, la maggioranza delle donne con queste mutazioni hanno esiti riproduttivi completamente normali. Le donne con più di un tipo di mutazione o il cui feto eredita la mutazione possono essere a più alto rischio di aborto spontaneo.

Le indicazioni per sottoporre le donne con ASR a screening per il numero sempre crescente di trombofilie note non sono state ancora stabilite. Attualmente, lo screening sembra appropriato nelle donne con ASR non altrimenti spiegato e sospetta perdita (dopo la 10^a settimana di gestazione o la messa in evidenza di attività cardiaca embrionale) o storia di altre complicanze della gravidanza che possono aver provocato trombosi o insufficienza placentare (preeclampsia, ritardo di crescita intrauterina, distacco intempestivo di placenta normalmente inserita). Oltre al lupus anticoagulante e all'anticorpo anticardiolipina per la diagnosi di aborto spontaneo (trombofilia acquisita), lo screening comprende la ricerca del fattore V Leiden e della mutazione G20210A del gene della protrombina. Sono queste le due più comuni cause ereditarie di tromboembolia venosa e di trombofilie maggiormente associate a esiti avversi della gravidanza. La prevalenza di queste mutazioni è relativamente elevata tra i soggetti di discendenza europea (fino al 15%), ma molto bassa in asiatici, africani e nativi americani.

La determinazione della resistenza alla proteina C attivata è un test più completo per evidenziarne le forme sia ereditarie che acquisite. Va anche preso in considerazione, sulla base dell'anamnesi patologica remota e familiare, lo screening per la mutazione della metilene tetraidrofolato reductasi (omocisteina sierica) e per i deficit di antitrombina III, proteina S e proteina C.

Stando ai dati di cui disponiamo, esistono prove insufficienti per suggerire lo screening della trombofilia quale parte della valutazione iniziale dell'ASR. Inoltre, non si conosce se in queste donne il trattamento migliorerà l'esito della gravidanza. La maggior parte degli aborti all'inizio della gravidanza sono dovuti ad aneuploidia, e idealmente in tutte le donne con ASR (e morte fetale) dovrebbero essere eseguiti workup completi, inclusi il cariotipo dei feti, per escludere altre cause prima di attribuirli a trombofilie. Queste sono associate in maniera convincente con un aumentato rischio relativo (RR) di morte fetale, ma non con l'ASR del 1° trimestre. Analogamente, il trattamento può aiutare le donne con trombofilia e morte fetale, mentre non è stato testato nelle donne con ASR del 1° trimestre e trombofilia. Dati preliminari indicano che il trattamento combinato con aspirina ed eparina può migliorare gli esiti delle gravidanze nelle donne con ASR e trombofilia, ma sono necessari trial prospettici controllati.

Fattori endocrinologici

Le endocrinopatie sono una causa relativamente rara di ASR, ma comprendono:

- 1) diabete mellito;
- 2) tireopatie subcliniche;
- 3) sindrome dell'ovaio policistico;
- 4) deficit della fase luteinica.

La determinazione della glicemia e dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) è indicata nelle donne con diabete mellito noto o sospetto, ma altrimenti non è giustificata. È ormai accertato che un diabete mellito ben controllato non aumenta il rischio di aborto spontaneo. Se una donna con diabete noto concepisce, il controllo euglicemico è importante per ridurre il rischio di AS, che in caso di costante iperglicemia è aumentato.

Le **tireopatie** sono facili da identificare e trattare, e vanno escluse per mezzo della determinazione dell'ormone tireostimolante (TSH, *Thyroid-Stimulating Hormone*); anche lievissime anomalie possono influenzare l'esito della gravidanza, sebbene l'esistenza di una vera relazione con l'ASR sia oggetto di dibattito.

Il **deficit della fase luteinica** (LPD, *Luteal-Phase Defect*) è una causa dubbia di ASR. Il successo dell'inizio di una gravidanza dipende dal supporto pregestazionale del corpo luteo fino alla 7^a settimana della gestazione. L'LPD non può essere diagnosticato durante la gravidanza; il criterio diagnostico più affidabile è una durata della fase luteale costantemente breve. La diagnosi dovrebbe essere documentata con due biopsie endometriali nella fase luteale avanzata, con esami istologici eseguiti a distanza di almeno 2 giorni dalla reale data postovulatoria. La diagnosi di LPD in base ai livelli sierici di progesterone è dubbia, a causa della variazione naturale di tali livelli. La LPD viene trattata con progesterone luteale o con clomifene citrato (Tab. 2), ma l'efficacia di questa terapia non è dimostrata.

TABELLA 2 - TRATTAMENTO DEL DEFICIT DELLA FASE LUTEALE.

Progesterone supposte vaginali	25 mg, 2 volte al giorno, cominciando 3 giorni dopo il picco spontaneo dell'ormone luteinizzante (LH, Luteinizing Hormone) e continuando fino all'8 ^a settimana di gestazione
Progesterone in olio IM	12,5 mg/die IM, cominciando 3 giorni dopo il picco spontaneo LH e continuando fino all'8 ^a settimana di gestazione
Progesterone micronizzato	200 mg/die PO, cominciando 3 giorni dopo il picco spontaneo LH e continuando fino all'8 ^a settimana di gestazione
Clomifene citrato	50 mg/die PO per 5 giorni, cominciando dal 3 ^o -5 ^o giorno del ciclo mestruale (non necessaria la supplementazione in gravidanza)

Infezioni

Nelle donne con ASR, esami sierologici routinari, colture cervicali e biopsia endometriale per evidenziare eventuali infezioni genitali non sono giustificati. La valutazione delle infezioni deve essere limitata alle donne con cervicite, vaginosi batterica cronica o ricorrente, o altri sintomi di infezione pelvica.

Tossine ambientali, quali metalli pesanti (mercurio, piombo), solventi organici (ad es., percloroetilene o solventi per smacchiare a secco); radiazioni ionizzanti e gas anestetici sono stati implicati quali agenti causali di ASR. L'esposizione a terminali video, termocoperte elettriche o materassi ad acqua riscaldati non si accompagna ad alcun aumento del rischio di ASR. I programmi di attività fisica non aumentano il rischio, come non lo aumenta il riposo in letto (Tab. 3).

Follow-up

Dopo la valutazione completa e il trattamento coronato da successo, le coppie che hanno sperimentato un aborto spontaneo hanno spesso paura di cominciare un'altra gravidanza. Durante il 1^o trimestre, queste pazienti hanno bisogno di un supporto medico intensivo. È utile informare le coppie che il rischio di aborto spontaneo diminuisce con l'aumento della durata della gestazione: osservazione di un sacco gestazionale (12%), di un sacco vitellino (8%), di aumenti della lunghezza vertice-podice (>5 mm, 7%; 6-10 mm, 3%; >10 mm, <1%). La rilevazione di attività cardiaca embrionale alla 6^a settimana di gestazione riduce al 3-5% il rischio di aborto spontaneo. Tuttavia, l'incidenza di un successivo aborto spontaneo è più elevata quando sono presenti altri reperti ecografici anormali: comparsa lenta o ritardata dell'attività cardiaca, discrepanze tra dimensioni e/o data, o ematoma sottocoriale. Infine, il valore prognostico dell'attività cardiaca embrionale diminuisce con il crescere dell'età materna, da meno del 5% nelle donne di età <35 anni al 29% in quelle di età ≥40 anni.

TABELLA 3 - RIASSUNTO DELLA VALUTAZIONE E DEL TRATTAMENTO PER LE PERDITE DI GRAVIDANZA RICORRENTI

<i>Categoria</i>	<i>Valutazione</i>	<i>Trattamento</i>
Genetica	Cariotipo, entrambi i genitori Test sulla riserva ovarica	Counseling Donatore di gameti laddove appropriato Diagnosi genetica pre-impianto
Anatomica	Sonoisterografia o HSG (Isterosalpingografia) Imaging a Risonanza Magnetica IVP (Pielogramma intravenoso) o ecografia renale	Settoplastica per via isteroscopica Miomectomia isteroscopica Adesiolisi isteroscopica Metroplastica addominale Miomectomia addominale Cerchiaggio cervicale
Immunologica	Lupus anticoagulante Anticorpi anticardiolipina	Aspirina ed eparina
Trombofilia	Fattore V Leiden Mutazione gene protrombina Resistenza alla proteina C attivata Omocisteina Proteina C Proteina S Antitrombina III	Aspirina ed eparina
Endocrina	TSH Durata fase luteale Glucosio nel sangue, HgbA1C Prolattina	Tiroxina Clomifene citrato Metformina Agonisti della dopamina
Infettiva	Come indicato dai sintomi	Antibiotici
Ambientale	Storia	Modifiche di comportamento
HSG – isterosalpingografia; IVP – pielogramma intravenoso; TSH – ormone di stimolazione della tiroide Fonte: Modificato da Speroff L., Fritz M. <i>Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility</i> . 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2005:1093		

La Tabella che segue riassume valutazione e trattamenti raccomandati per i fattori che sono conosciuti come predisponenti alle perdite di gravidanza ricorrenti. I test ed i trattamenti stabiliti sono in carattere grassetto. I test ed i trattamenti che devono essere applicati in maniera selettiva e quelli che non sono ancora stabiliti in maniera sicura sono in carattere standard.

Conclusioni

L'ASR è un problema frustrante sia per la paziente che per il medico. Nonostante una valutazione approfondita e sistematica, in oltre la metà delle donne con ASR l'eziologia non verrà identificata. Delle molte possibili cause di ASR, solo le anomalie cariotipiche dei genitori, l'APS, le malformazioni uterine e l'insufficienza cervicale sono ampiamente accettate. Gli aspetti più importanti della gestione delle pazienti con ASR sono la frequente comunicazione, il livello di istruzione e il supporto emotivo. Devono essere fornite caute rassicurazioni, poiché la grande maggioranza (70%) avrà alla fine una gravidanza coronata da successo. È necessario un accurato monitoraggio, perché le donne con ASR sono anche ad aumentato rischio di altre complicanze, quali parto pretermine e gravidanza ectopica.

Bibliografia

1. CARSON SA, BRANCH DW. *ACOG Practice Bulletin 24. Management of Recurrent Early Pregnancy Loss*. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001.

U.M. Reddy

2. CRAMER DW, WISE LA. *The epidemiology of recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med 2000;18:331-366.
3. DHONT M. *Recurrent miscarriage*. Curr Womens Health Rep. 2003;3:361-366.
4. FAUSSETT MB, BRANCH DW. *Autoimmunity and pregnancy loss*. Semin Reprod Med 2000;18:379-392.
5. GREER IA. *Trombophilia: implications for pregnancy outcome*. Thromb Res 2003;109:73-81.
6. KUJOVICH JL. *Trombophilia and pregnancy complications*. Am J Obstet Gynecol 2004;191:412-424.
7. LEE RM, SILVER RM. *Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations*. Semin Reprod Med 2000;18:433-440.
8. PORTER TF, SCOTT JR. *Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med 2000;18:393-400.
9. PROPST AM, HILL JA. *Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med 2000;18:341-350.
10. SPEROFF L, FRITZ MA, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.

(*da Contemporary Ob/Gyn 2007; 52 (6): 63-71*).
