

Seconda Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Scienze Ginecologiche,
Ostetriche e della Riproduzione



**L'aborto nel primo trimestre di gravidanza:
terapia e complicanze**

EPIDEMIOLOGIA

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



**Difficoltà ad ottenere una
definizione chiara dell'evento
(aborti subclinici, conoscenza
o meno del cariotipo)**

**Difficoltà nella definizione dei
soggetti esposti al rischio
abortivo (effetto competitivo
dell'IVG)**

EPIDEMIOLOGIA

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'incremento è consistente in tutte le fasce d'età anche se più marcato nelle età estreme (in particolare nelle giovanissime)

Per ciò che riguarda gli aborti non clinicamente rilevabili (entro le 6 settimane) la letteratura riporta un'incidenza compresa tra l'8% e il 24%

FATTORI DI RISCHIO

- ✓ **Elevato consumo di alcool**
- ✓ **Fumo di sigarette**
- ✓ **Elevato consumo di caffè**
- ✓ **Età**
- ✓ **Basso livello socio-economico**
- ✓ **Stato maritale**
- ✓ **Malattie infiammatorie pelviche**
- ✓ **Aborti spontanei precedenti**

Aborto completo

☐ L'aborto spontaneo completo si configura come la situazione in cui feto e 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

DIAGNOSI ECOGRAFICA

Aborto incompleto

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

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 (TV) 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:

- ✓ mancata visualizzazione del polo embrionario in un sacco gestazionale di diametro maggiore o uguale a 15 mm
- ✓ mancata visualizzazione del sacco vitellino in un sacco gestazionale con diametro medio di 8 mm
- ✓ sacco gestazionale spesso di forma irregolare e afflosciata

Aborto interno

❑ La diagnosi è relativamente facile in quanto consiste nella mancata rilevazione dell'attività cardiaca fetale

❑ Va peraltro ricordato che la sonda transvaginale consente la visualizzazione di embrioni 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 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

TERAPIA

- 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, in assenza di complicanze (febbre, emorragia, algie pelviche importanti), l'attesa con controllo ecografico e sierologico seriato
- 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)

TERAPIA

- Quando la quantità di materiale sia tale da suggerire la sua rimozione si deve procedere a revisione della cavità uterina mediante curettage e/o isterosuzione
- E' opportuno in dimissione consigliare il dosaggio della bHCG di controllo dopo 20 gg

ABORTO ABITUALE

Definizioni

Per aborto abituale la presenza di tre o più aborti spontanei 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^a settimana e morte endouterina del feto dopo la 10^a settimana (la vecchia classificazione comprendeva l'aborto del primo trimestre, l'aborto tardivo (fine 1° trimestre-20^a W) e morte endouterina, dopo la 20^a settimana)

ABORTO ABITUALE

Epidemiologia

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 aborto spontaneo dopo:

- ✓ 1 aborto 24%
- ✓ 2 aborti 27%
- ✓ 3 aborti 32%

La percentuale di rischio di ulteriori aborti dipende dal numero degli aborti precedenti (fino al 50% nelle grandi poliabortive)

CAUSE

- ✓ Trombofilia
- ✓ Autoimmunità
- ✓ Alloimmunità
- ✓ Fattori anatomici
- ✓ Cause endocrine
- ✓ Cause genetiche

TROMBOFILIA

Gli stati trombofilici sono un gruppo di disordini genetici (raramente acquisiti) della cascata della coagulazione che comportano ipercoagulabilità e rischio di trombosi

Le principali condizioni trombofiliche sono:

- ✓ il deficit di proteina C
- ✓ il deficit di proteina S
- ✓ il deficit di antitrombina III
- ✓ il fattore V Leiden (anche fetale) > 3-4% razza caucasica
- ✓ la variante 20210 della protrombina > 1-3%
- ✓ l'omozigosi per la variante termolabile della MTHFR > 2-3%
- Iperomocisteinemia (anche embriotossicità) -

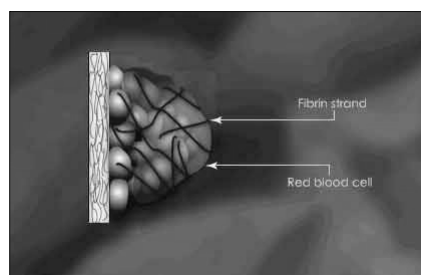
TROMBOFILIA E ABORTIVITA'

❑ Eventi trombotici che interessino il lato materno o fetale della placenta possono condurre ad insufficienza placentare che può esitare in complicanze precoci (aborto I- II trimestre) o tardive (morte endouterina, preeclampsia, IUGR, distacco di placenta)

❑ Lo studio di tutti i fattori trombofilici sembra essere indicato peraltro solo nelle pazienti con perdite fetali del II e III trimestre > Nelle pazienti esclusivamente con abortività del I trimestre può essere utile la ricerca del fattore V Leiden e dell'iperomocistinemia

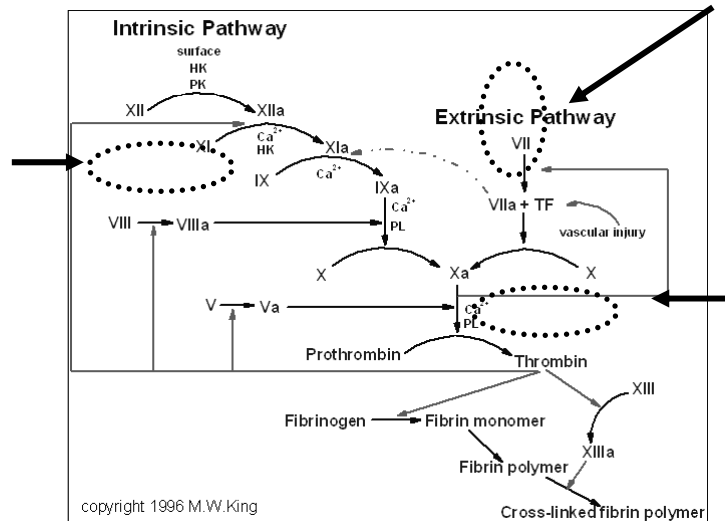
Ruolo del pattern emocoagulativo

Nella maggior parte dei casi la morte del feto è causata da alterazioni biochimiche e genetiche di uno o più fattori della coagulazione del sangue che determinano trombosi placentare con ostruzione dei vasi sanguigni placentari



- ❖ aumentata produzione di trombociti dalle piastrine
- ❖ riduzione della sintesi di prostaciline dalle cellule endoteliali
- ❖ vasculopatia deciduale ed infarti placentari, mediata da un danno alle cellule endoteliali ed alle piastrine

cascata coagulativa



TROMBOFILIA E ABORTIVITA'

Terapia

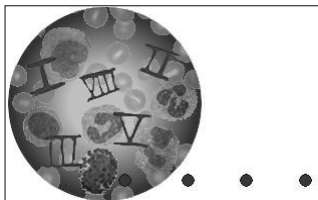
□ Il trattamento delle pazienti con stati trombofilici in gravidanza si avvale principalmente dell'Eparina a Basso Peso Molecolare ± Aspirina a basse dosi

□ Le pazienti a basso rischio possono venire sottoposte a trattamento a dosaggio profilattico con Eparina, le pazienti con deficit da ATIII, a rischio elevato per complicanze tromboemboliche devono ricevere un dosaggio terapeutico con Eparina e deve essere sempre disponibile un emocoagulante di ATIII

□ Le donne con iperomocistinemia deve essere previsto un trattamento con vitamina B6 e acido folico

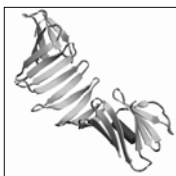
Ruolo del pattern emocoagulativo

Il 30-50% di tutti i casi di aborti spontanei ricorrenti non ha causa identificabile



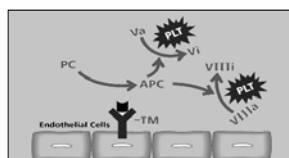
Poliabortività sine causa

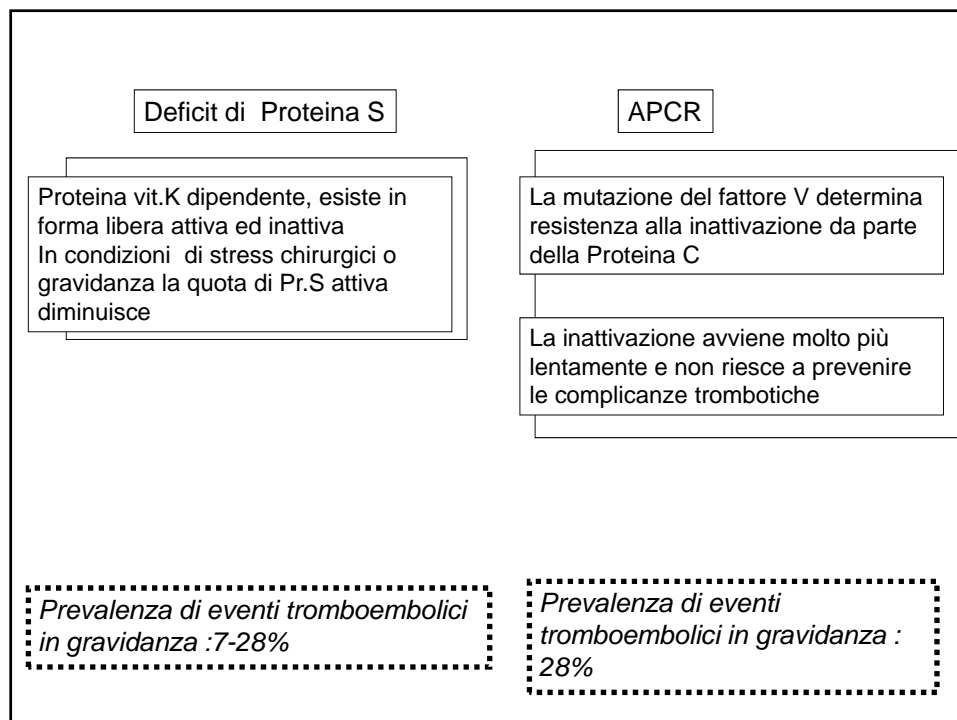
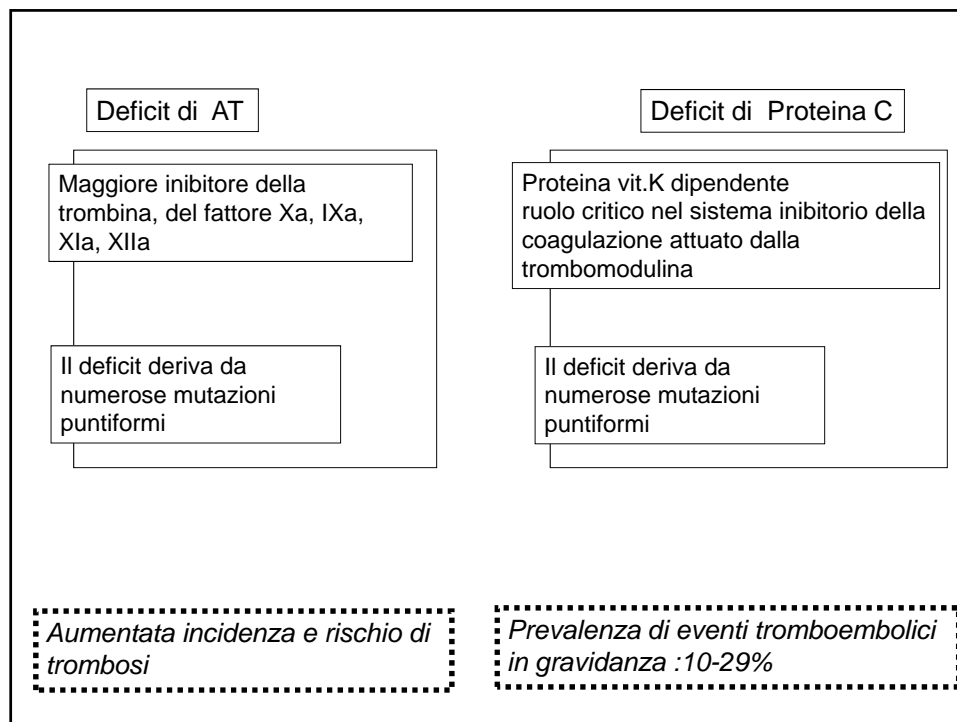
- fisiologica percentuale di aborti spontanei caratteristici della specie umana
- aneuploidie fetali non riconosciute per mancata ricerca del cariotipo fetale
- patologie non identificate
- patologie coagulatorie (ipofibrinolisi, vWF, t-PA, PAI-1, XII, XIII)
- trombofilia ereditaria



Trombofilie ereditarie

- ❖ Perdita del controllo inibitorio sulle tendenze pro-coagulanti
 - di AT
 - di Proteina C
 - di Proteina S
 - della resistenza alla Proteina C attivata (APCR) dovuta nella maggior parte dei casi alla presenza della mutazione V Leiden
 - La mutazione del gene della Protrombina G20210A porta ad un aumento della concentrazione plasmatica della protrombina quindi ad un aumento del substrato da cui può essere generata



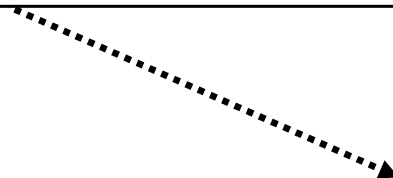


.....In gravidanza



Lo sviluppo della circolazione arteriosa della placenta inizia 20 giorni circa dopo il concepimento

I vasi sono sottoposti ad un bilanciamento tra meccanismi procoagulanti ed anticoagulanti per il riparo dei danni ed il mantenimento della fluidità del sangue

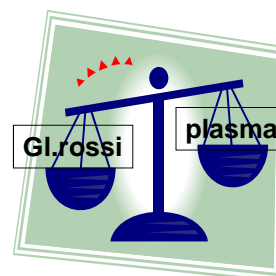


.....In gravidanza

❖ Progressiva emodiluzione

❖ Aumento massa sanguigna
❖ Aumento massa eritrocitaria


❖ ridotta attività fibrinolitica



Adattamenti correlati allo sviluppo di una adeguata circolazione placentare

Meccanismo protettivo di emostasi


.....In gravidanza



Fisiologico

<p>ipercoagulabilità</p> <p>Aumento dei livelli plasmatici di fattori che attivano la coagulazione</p> <p>Fattore VII</p> <p>Fattore VIII</p>	<p>Stato trombofilico</p> <p>Riduzione dei livelli plasmatici di sostanze con attività anticoagulante</p> <p>AT</p> <p>Proteina S</p> <p>Proteina C</p> <p>Aumentata APCR</p>
--	--

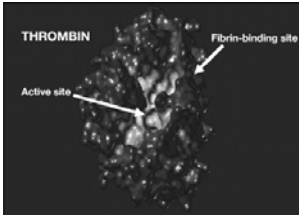
.....In gravidanza



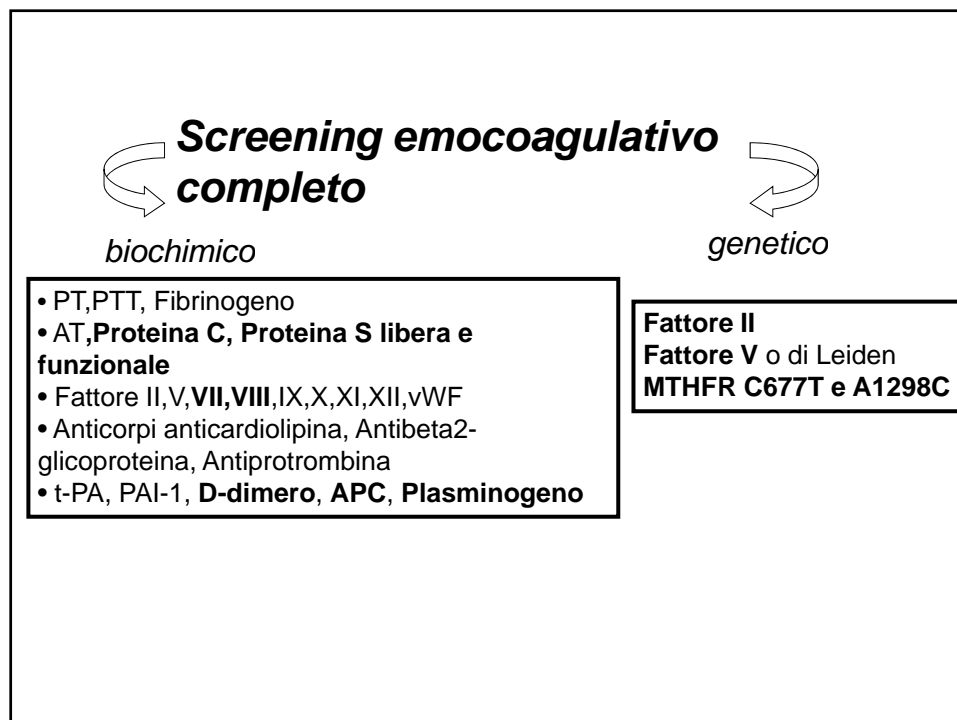
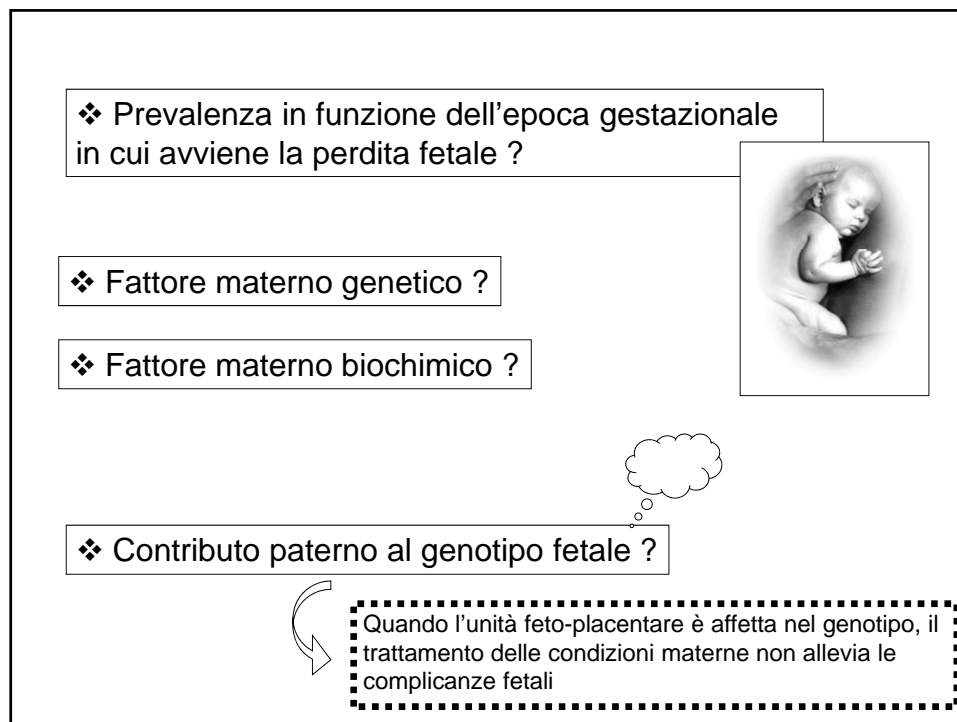
Patologico

L'impossibilità di mantenere questo delicato bilancio per la presenza di uno stato ipercoagulante può provocare infarti placentari sul lato fetale e materno della placenta con aborto nel I e II trimestre di gravidanza

<p>❖ Coesistenza di stato trombofilico biochimico e genetico ereditario</p>	<p>❖ Alterazioni nel processo di formazione dei villi</p> <p>❖ aumento di deposizione di fibrina negli spazi intervillosi</p> <p>❖ formazione di trombi sul lato materno placentare</p>
---	---



Aumentata frequenza di aborto



AUTOIMMUNITA'

□ Alcune malattie autoimmuni si associano con l'aumentata incidenza di aborto spontaneo (LES, sclerodermia sistemica progressiva, sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria e secondaria) per:

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

AUTOIMMUNITA'

Diagnosi

- ✓ 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)

AUTOIMMUNITA'

Terapia

- a. Profilassi dell'aborto in donne con sola patologia ostetrica (abortività)
- b. Profilassi dell'aborto in pazienti APS con ricorrenti insuccessi gravidici e/o fatti tromboembolici
- c. Pazienti con sindrome secondaria (malattia sistemica più APS)
- d. Profilassi dell'aborto in donne che non hanno mai abortito

AUTOIMMUNITA'

Terapia

- a. Profilassi dell'aborto in donne con solo patologia ostetrica (abortività):

- ✓ ASA (acido acetilsalicilico) a basse dosi (100mg: aspirinetta) e se necessario con aggiunta di eparina
- ✓ 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

AUTOIMMUNITA'

Terapia

b. Profilassi dell'aborto in pazienti APS con ricorrenti insuccessi gravidici e/o fatti tromboembolici:

- ✓ La terapia più usata è ASA 100 + 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 a 30-32 settimane.
- ✓ Il Warfarin attraversa la placenta: possibili emorragie fetali-neonatali

AUTOIMMUNITA'

Terapia

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^a W) e sostituiti da eparina o da LMWH

AUTOIMMUNITA'

Terapia

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

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 familiari
- ✓ pregressi eventi trombotici in pazienti senza fattori di rischio, per esempio utenti sane della pillola contraccettiva

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

La donna gravida non è immuno-depressa, 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

ALLOIMMUNITA'

Diagnosi

- ✓ 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
- ✓ 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

ALLOIMMUNITA'

Terapia

- Uso di linfociti paterni o di un terzo donatore, irradiati e uccisi (principio del vaccino) come antigene evocando una risposta immunitaria primaria e, al successivo contatto (gravidanza), risposta immunitaria secondaria più rapida e intensa
- 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 in sperimentazioni cliniche autorizzate
- Visti i risultati non incoraggianti dell'isoimmunizzazione con linfociti paterni, in Europa si è pensato di utilizzare le Ig endovena ad alte dosi per fornire fattori bloccanti ed esercitare una immunomodulazione della risposta immunitaria materna

FATTORI ANATOMICI

Difetti Mulleriani

Utero unicorne

Utero bicorni

Utero setto

Endometriosi

Incontinenza Cervicale

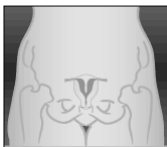
Leiomiomi

Sinechie Endouterine

Fattori anatomici

L'utero setto è la più comune malformazione dell'utero

la cavità uterina è divisa in due da un setto, cioè da una intercapedine fibrosa, che parte dal fondo dell'utero e prosegue verso il collo dell'utero



utero setto



Fattori anatomici



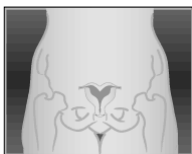
utero setto

Incidenza di aborti spontanei: 10-26%
 anomalia mülleriana più frequentemente riscontrata in pazienti poliabortive

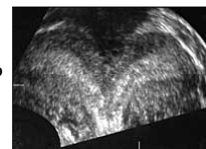
Fattori anatomici

L'utero bicornè è la più frequente malformazione uterina dopo l'utero setto

la parte superiore dell'utero è divisa in due corni separati, che nella parte inferiore sono invece uniti e confluiscono in un unico collo

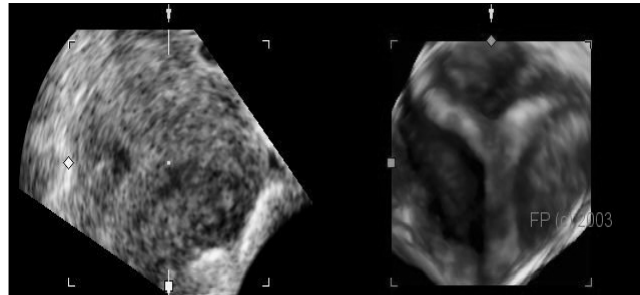


Incidenza di aborto spontaneo: 0-27%



La differenza rispetto all'utero setto è che in questo caso è coinvolta anche la parte esterna dell'utero, mentre il setto coinvolge solo l'interno della cavità

Fattori anatomici



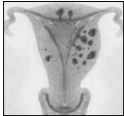
utero bicornue

Fattori anatomici

incontinenza cervicale



Incidenza: 0,05-1% di tutte le gravidanze
È responsabile di circa il 16% degli aborti spontanei del II trimestre

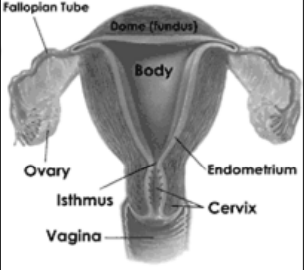


Fattori anatomici

adenomiosi

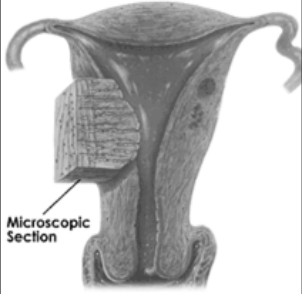
L'**adenomiosi**, chiamata anche **endometriosi interna**, è la localizzazione di endometriosi nello spessore del miometrio (parete muscolare dell'utero)

NORMAL UTERUS



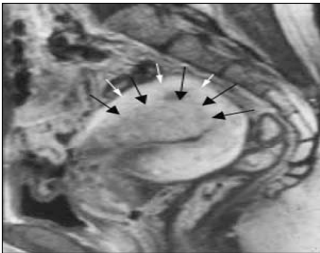
Front view of healthy uterus

ADENOMYOSIS

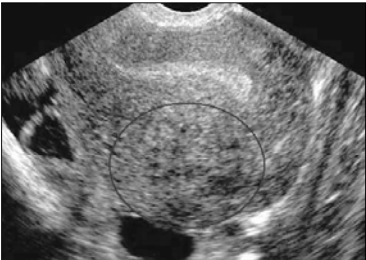


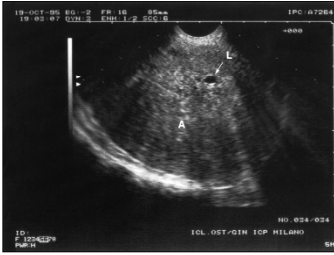
Front view - Adenomyosis

Fattori anatomici



adenomiosi





FATTORI ANATOMICI

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

CAUSE ENDOCRINE

Deficit della fase luteinica (LPD)

Qualora si esegua diagnosi di insufficienza del corpo luteo è opportuno intraprendere una terapia di supporto con progesterone la cui efficacia è ampiamente dimostrata

Distiroidismo

E' oggi ritenuto poco probabile un nesso tra distiroidismi e patologia abortiva. Si deve soltanto ricordare che secondo alcuni aa prognosticamente sfavorevole l'esito di successive gravidanze

PCO

Questo quadro è più correlato a condizioni di sterilità che di abortività ricorrente. I fattori che potrebbero essere correlati alla aumentata percentuale di aborti spontanei: elevati livelli di LH, qualità intrinseca dell'ovocita, iporesponsività endometriale, iperinsulinemia

Diabete

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

CAUSE GENETICHE

□ L'incidenza di cromosomopatie maggiori negli aborti spontanei varia tra il 40% ed il 60%:

- ✓ 52% di trisomie autosomiche
- ✓ 19% di monosomie del cromosoma X (45X0)
- ✓ 22% di poliploidie (di cui il 16% di triploidie)
- ✓ 7% di aberrazioni strutturali
- ✓ 8% mosaicismi o monosomie autosomiche

La trisomia 16 rimane di gran lunga più frequente nei prodotti abortivi (30% di tutte le trisomie)

CAUSE GENETICHE

□ In famiglie con ricorrenza significativa di aneuploidie vengono sospettati meccanismi genetici di difficile valutazione clinica quali difetti di disgiunzione, "lag anafasico", il mosaicismo germinale

□ 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 monogenomiche e le alterazioni di inattivazione casuale del cromosoma X assumeranno probabilmente un ruolo importante nella definizione eziopatogenetica di una quota ancora spiegata di insuccessi gravidici ricorrenti

FONTI BIBLIOGRAFICHE

- 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
- Goddijn 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
- Busacca M, Faden D, Marelli G, Ossola MW. Aborto Spontaneo & Ricorrente. Raccomandazioni di Assistenza SLOG, 2001