



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

POLIABORTIVITÀ

Dott. Stefano Gava

B. L. 39 aa Partner G. S. 36 aa

Caucasici

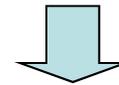
An. pat. remota: negativa per entrambi

Cicli: R 21-22 gg D 5gg

Sterilità secondaria: • 01.2009 Aborto spontaneo a circa 8 s.g. con RCU

• 10.2009 Aborto spontaneo a circa 10 s.g. con RCU
citogenetica: trisomia 22

• 07.2011 Aborto spontaneo a circa 9 s.g. con RCU



Tp con Progesterone ov. vaginali + aspirinetta

Cariotipo pz: 46 XX, partner 46 XY

Ecografia TV office: utero e ovaie regolari

Sono stati richiesti (Ottobre 2012):

- Trombofilia ereditaria: AT III, proteina C e S, omocisteina nella norma
Fatt.V Leiden, mutazione fatt II, mutaz MTHFR neg
acquisita: Ab anti-cardiolipina, anti β_2 GPI e LAC negativi
- HSC diagnostica: cavità uterina regolare
- TSH 1,37 mU/L e Ig anti-TPO \uparrow 173 U/ml

Marzo 2012 gravidanza spontanea con parto a termine!

Tp: progesterone e aspirinetta fino 36 sg!

ABORTO RICORRENTE



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

3 o più aborti spontanei consecutivi



AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE

2 o più aborti spontanei consecutivi (≥ 3 per epidemiologia;
 ≥ 2 per valutazioni cliniche)

ABORTO SPONTANEO: interruzione spontanea della gravidanza
(documentata ecograficamente o istologicamente) entro la 23^a sg

Epidemiologia¹

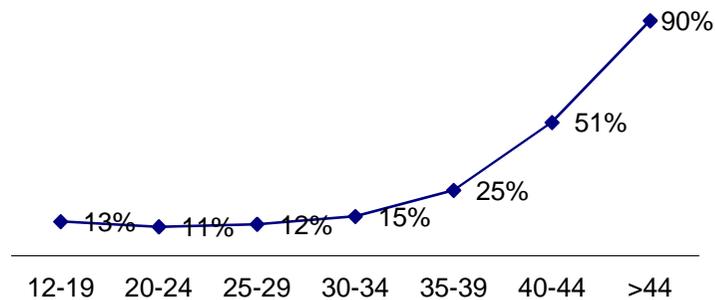
Aborto spontaneo: 15-20% delle gravidanze

≥ 2 aborti consecutivi: 5% delle coppie

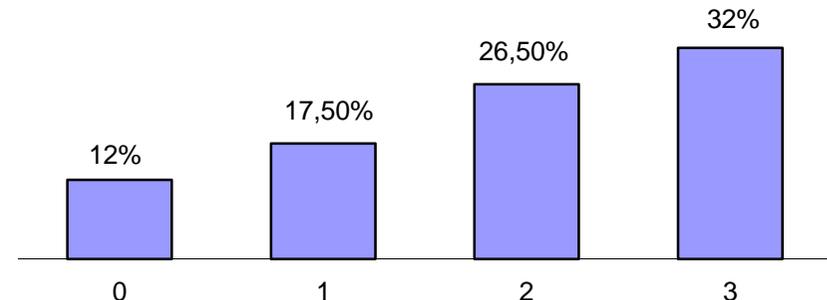
≥ 3 aborti consecutivi: 1% delle coppie

FATTORI DI RISCHIO PER ABORTO

Età materna



n° pregressi aborti



eziologia

Eziologia

Suspected causes of recurrent pregnancy loss.		
Cause	Contribution to RPL (%)	Recommended screening
Cytogenetic	2-5	Balanced reciprocal translocations
zPL syndrome	8-42 (mean, 15)	Lupus anticoagulant, anticardiolipin IgG or IgM antibody, anti- β_2 glycoprotein I
Anatomic	1.8-37.6 (mean, 12.6)	Hysterosalpingography Sonohysterography
Hormonal or metabolic		Prolactin TSH Hemoglobin A1c
Infectious		None
Male factors		None
Psychological		None

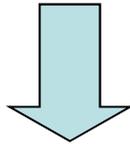
50% dei casi di aborto ricorrente non si identifica una causa

➤ Anomalie cromosomiche^{2,3}

55% degli aborti sporadici

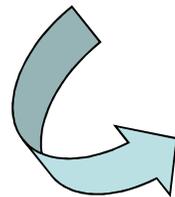
46% degli aborti ricorrenti

All' ↑ n° aborti in pz < 36aa la
probabilità di un aborto con
anomalie cromosomiche si ↓



Generalmente sporadiche e il rischio aumenta con l'età! (85% > 40aa)

- Trisomie 67% (soprattutto T15, 16, 22, 21) ↑ con l'età
- Poliploidie, monosomia X
- **Traslocazioni reciproche o Robertsoniane NON bilanciate 10%**



Possono derivare da traslocazioni **BILANCIATE**
dei genitori, che interessano il **2-5% delle coppie**
con poliabortività (0,7% nella pop generale)

➤ Anomalie cromosomiche¹

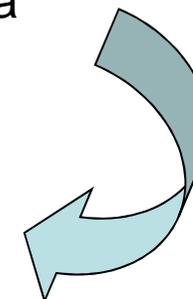
Indagini da eseguire in caso di aborto ricorrente (al 3° aborto):

- ✓ ESAME CITOGENETICO su materiale abortivo: per prognosi. Se cariotipo alterato la prognosi di una futura gravidanza è migliore
- ✓ CARIOTIPO MATERNO E PATERNO: ricerca traslocazioni bilanciate, da eseguire in caso di aborto con traslocazione non bilanciata

- Counseling genetico (rischio dipende dall'entità dell'anomalia e dai cromosomi interessati) 83% probabilità di figlio sano

- Diagnosi preimpianto (IVF) dati insufficienti per dire che ↑ tasso nati vivi! (sani concepiti naturalmente >> DP/IVF 60%vs 30% ??)

- Donazione di gameti



➤ Sdr. da Ac. Anti-fosfolipidi

La più importante causa di poliabortività trattabile!

15% delle donne con aborti ricorrenti
(2% gravidanze normodecorse hanno aPL)

Tasso nati vivi in assenza di tp: 10%

Patogenesi: tali Ac. agiscono inibendo la differenziazione trofoblastica, inducendo apoptosi del sinciziotrofoblasto, attivando il complemento e, successivamente, causando trombosi utero-placentari

International Consensus Classification criteria for the antiphospholipid syndrome (APS) (23, 24).

APS is present if one of the following clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis
2. Pregnancy morbidity
 - a. One or more unexplained deaths of morphologically normal fetuses after the 10th week of gestation by ultrasound or direct examination of the fetus.
 - b. One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of eclampsia or severe pre-eclampsia or recognized features of placental insufficiency.
 - c. Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

Laboratory criteria

1. Lupus anticoagulant present in plasma on two or more occasions at least 12 weeks apart, or
2. Anticardiolipin antibody of IgG or IgM isotype in serum or plasma present in medium or high titer (>40 GPL or MPL or > 99th percentile), on two or more occasions at least 12 weeks apart, or
3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer greater than the 99th percentile), present on two or more occasions at least 12 weeks apart.

Practice Committee. Recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2012.

➤ Sdr. da Ac. Anti-fosfolipidi¹



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

In caso di almeno 3 aborti consecutivi < 10sg o di 1 aborto di feto morfologicamente normale > 10sg è indicato il dosaggio degli Ac anti-Fosfolipidi: **LAC e ac. anti-Cardiolipina IgG e IgM** (se presenti in medio o alto titolo si devono ripetere dopo almeno 12 sett)

- NB:
- Ig anti- β_2 GPI non sono ancora chiaramente associati a poliabortività!
 - Ci sono studi in cui la sdr da aPL sembra indipendente dal n° di aborti e dal fatto che siano consecutivi \longrightarrow dosaggio aPL e diagnosi in caso di 2 pregressi aborti del I trim consecutivi o non ⁴

TRATTAMENTO⁵

Aspirina 80mg + Eparina profilattica 5000UI/12h (non LMWH) per tutta la gravidanza

Il tasso di nati vivi: 74%

Solo ASA non è altrettanto efficace (tasso nati vivi 43%)

Non sono efficaci né Corticosteroidi né IVIG, importanti effetti collaterali

➤ Anomalie uterine congenite⁶

15% (1,8-37,6%) delle donne con aborti ricorrenti!

4-7% nella pop. generale fertile

Prevalenza non cambia in caso di 2 o ≥ 3 aborti pregressi
è indicato indagare la morfologia uterina già dopo 2 aborti⁷

Non è chiaro il loro ruolo negli aborti del primo trim
sembrano più frequenti in caso di aborti del secondo trim

Ipotesi patogenetiche: distensione uterina, alterata vascolarizzazione
endometriale, alterata sensibilità ormonale endometriale

➤ Anomalie uterine congenite

Classificazione ASRM

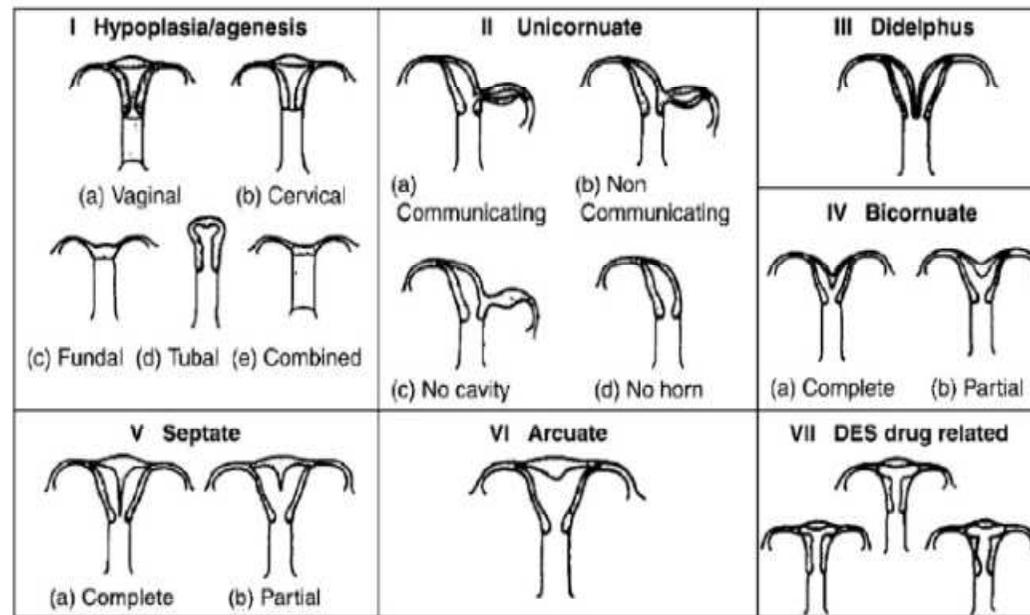


Figure 1: Classification of congenital uterine anomalies as described by the American Fertility society (1988).

Le anomalie più frequenti in pz con poliabortività²:

Utero arcuato 12% (4%pop gen) → incidenza di aborto 20%

utero setto 5% (2%pop gen) → incidenza di aborto **50%**

utero bicorne 0,8% (0,6%pop gen) → incidenza di aborto 36%

➤ Anomalie uterine acquisite⁷

11-23% delle donne con aborti ricorrenti

Prevalence of uterine anomalies among 875 patients with RM.

	% occurrence (n)
Total frequency of patients with anomalies ^a	19.3 (169)
Congenital anomalies	7.0 (61)
Bicornuate uterus	0.8 (7)
Didelphic uterus	0.2 (2)
Septate uterus	4.9 (43)
T-shaped uterus	0.3 (3)
Unicornuate uterus	0.7 (6)
Acquired anomalies ^b	12.9 (113)
Adhesions	4.1 (36)
Fibroid(s)	6.1 (53)
Polyp(s)	3.1 (27)

Jaslow. Uterine anomalies in patients with RM. Fertil Steril 2013.

Ipotesi patogenetiche

Miomi sottomucosi e polipi: alterata vascolarizzazione e recettività endometriale

Sinechie: ridotta superficie endometriale

Incompetenza cervicale:

responsabile di aborti del II trim

diagnosi clinica

Trattamento: cerchiaggio

➤ Anomalie uterine



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

5.3 Anatomical factors

All women with recurrent first-trimester miscarriage and all women with one or more second-trimester miscarriages should have a pelvic ultrasound to assess uterine anatomy.

Suspected uterine anomalies may require further investigations to confirm the diagnosis, using hysteroscopy, laparoscopy or three-dimensional pelvic ultrasound.

Which method to use

Overall, hysteroscopy and laparoscopy, SHG and 3D US are the most accurate investigations and can be used as diagnostic tools. Three-dimensional US offers the advantage of being non-invasive. SHG requires the introduction of fluid into the uterine cavity and this can often be uncomfortable. Hysteroscopy and laparoscopy are both invasive procedures; however they offer the advantage of concurrent diagnosis and treatment. Hysteroscopy alone can identify the presence of an anomaly but cannot accurately differentiate between the different subtypes.

Two-dimensional US is the least accurate method of investigation; however it is the most widely available and easiest to perform. If used in conjunction with HSG, it can increase accuracy and serve as a valuable screening tool, particularly in the absence of 3D US, or where SHG is not practiced. MRI seems to be more accurate than 2D US or HSG alone, and could potentially be used for screening. However, its diagnostic accuracy remains unclear.

HSG: sens 75% accuratezza DD setto-bicorne 55%

ECO 2D: sens <60% spec 95% (↓FP)

HSC: valuta la cavità ↑ accuratezza ma non fa DD

SHG: sens 93% spec 99% ↑ accuratezza diagnosi e DD

ECO 3D: sens e spec 99% !!

RMN: accuratezza non ben definita (> 90%)

➤ Anomalie uterine

TRATTAMENTO:

Assenza di trials clinici randomizzati!

Utero bicorni: no metroplastica

Utero setto⁸: diversi studi retrospettivi riportano l'efficacia della metroplastica isteroscopica, con ↓ del rischio di aborto in pz con poliabortività dal 50% al 21% indipendentemente dall'entità del setto.

Utero arcuato: è una anomalia?

Sinechie, miomi, polipi: non c'è evidenza che il loro trattamento migliori l'outcome



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

There is insufficient evidence to assess the effect of uterine septum resection in women with recurrent miscarriage and uterine septum to prevent further miscarriage.



AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE

pregnancy loss. Because randomized trials in this area are lacking and difficult to conduct, the general consensus is that surgical correction of significant uterine cavity defects should be considered. In the event of irreparable anatomic

➤ Trombofilia ereditaria^{1,2}

Presunta associazione aborto ricorrente-trombofilia MA dati discordanti!

- *Rey E et al Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003*

	Aborto ricorrente I trim (OR)	Aborto tardivo (OR)
F. V Leiden	2.01 (95% CI 1.13-3.58)	3.26 (95% CI 1.82-5.93)
Deficit proteina S	14 (95% CI 0.99-218)	7.4 (95% CI 1.28- 42)
Mutazione F. II	2.32 (95% CI 1.12-4.79)	2.3 (95% CI 1.09- 4.87)

MTHFR mutato e iperomocisteinemia NON sono fattori di rischio

Deficit proteina C e AT III non sono associati ad aborto (carenza studi)

- *Silver RM Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Obstet Gynecol 2010*

Studio prospettico multicentrico con 5188 pz

NON c'è associazione tra la mutazione del F. II e aborto

➤ Trombofilia ereditaria



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

RCOG: nelle donne con aborto spontaneo del II trim si dovrebbe ricercare la presenza di F. V Leiden, mutazione protrombina, deficit proteina S



AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE

ASRM: attualmente non è indicato lo screening per la trombofilia ereditaria in pazienti con aborto ricorrente

Attualmente NON c'è indicazione a terapia antitrombotica negli aborti ricorrenti del I trim per mancanza di evidenze di efficacia

Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder

Jean-Christophe Gris, Eric Mercier, Isabelle Quéré, Géraldine Lavigne-Lissalde, Eva Cochery-Nouvellon, Médéric Hoffet, Sylvie Ripart-Neveu, Marie-Laure Tailland, Michel Dauzat, and Pierre Marès

The prospective evaluation of the effect of thromboprophylaxis in women with one unexplained pregnancy loss from the 10th week of amenorrhea was performed. A total of 160 patients with heterozygous factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A mutation, or protein S deficiency were given 5 mg folic acid daily before conception, to be continued during pregnancy, and low-dose aspirin 100 mg daily or low-molecular-weight heparin enoxaparin 40 mg was taken from the 8th week. Twenty-three of the 80 patients treated with low-dose aspirin and 69 of the 80 patients treated with enoxaparin had a healthy live birth (odds ratio [OR], 15.5; 95% confidence interval [CI], 7-34, $P < .0001$). Enoxaparin was superior to low-dose aspirin in each subgroup defined according to the underlying constitutional thrombophilic disorder. An associated protein Z deficiency and/or positive antiprotein Z antibodies were associated with poorer outcomes. The neonate weight was higher in the women successfully treated with enoxaparin, and neonates small for gestational age were more frequent in patients treated with low-dose aspirin. No significant side effects of the treatments could be evidenced in patients or newborns. As there is no argument to prove that low-dose aspirin may have been deleterious, these results support enoxaparin use during such at-risk pregnancies. (Blood. 2004;103:3695-3699)

© 2004 by The American Society of Hematology

	Enoxaparin and placebo no./total RR (95%CI)	Enoxaparin and aspirin no./total RR (95%CI)	Aspirin no./total RR (95% CI)
Thrombophilia			
Yes	13/17 1.21 (0.79–1.87)	9/15 0.95 (0.56–1.63)	12/19 1.00
No	35/51 1.15 (0.87–1.53)	32/48 1.05 (0.78–1.42)	34/57 1.00

	Patients no.	Miscarriages no. (%)	Start of medication	Treatment	Live birth
ALIFE	364 itt* 299 pregnant	2 (40.1) ≥3 (59.9)	<6 weeks	1. LMWH+ aspirin 2. Aspirin 3. Placebo	69% 62% 67%
HABENOX	207	2 (1.0) ≥3 (99.0)	<7 weeks	1. LMWH+ aspirin 2. Aspirin 3. LMWH	65% 61% 71%

Visser J et al Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost 2011Feb

RCOG: Eparina in pz con pregresso aborto nel II trim può migliorare il tasso di nati vivi

➤ **Fattori endocrini**

FUNZIONALITÀ TIROIDEA⁹

- Ipo- e ipertiroidismo causano aborto → valutare TSH (< 2,5 mU/L)
- Controversa l'associazione tra aborto ricorrente e Tg-Ab, TPO-Ab
(attualmente non è indicata terapia sostitutiva in pz eutiroidea)

DIABETE MELLITO

se ben controllato non è un fattore di rischio per aborto

IPERPROLATTINEMIA¹⁰

Valutare PRL, eventuale correzione con dopamino-agonisti (bromocriptina)

Tasso di nati vivi passa da 52,4% a 85,7%

PCOS¹

Sembra ↑ rischio di aborto (25%).

Si sta valutando l'efficacia della Metformina nel ↓ rischio aborto

Meccanismo sconosciuto: insulino-resistenza?

➤ Altri fattori²

FATTORI IMMUNOLOGICI

Non ci sono evidenze che supportino le ipotesi di incompatibilità HLA tra i partners, di un'alterata risposta delle cell NK, di polimorfismi delle citochine...

INFEZIONI

Infezioni sistemiche o genitali sono associate a aborti sporadici del II trim,
NON ad aborti ricorrenti

FATTORI MASCHILI

Le caratteristiche del liquido seminale, anche morfologiche, NON sono correlate ad aborto ricorrente

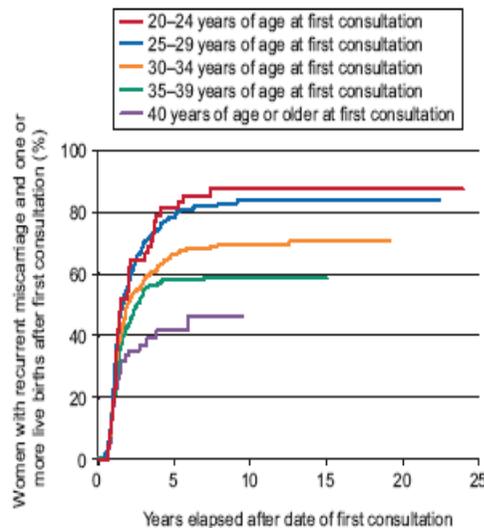
ABORTO RICORRENTE IDIOPATICO

50% degli aborti ricorrenti

Buona prognosi senza alcun trattamento!

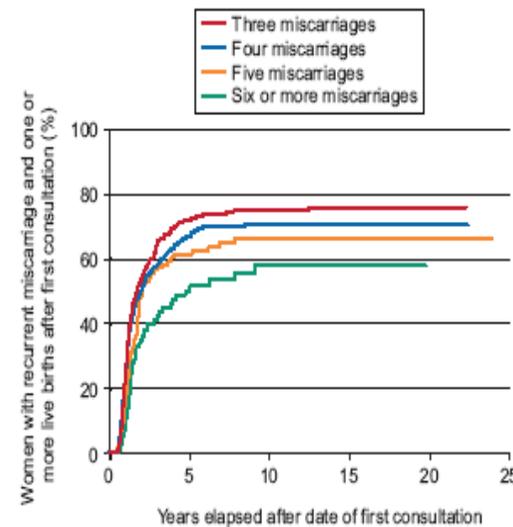
Probabilità di un nato vivo in una successiva gravidanza: **75-80%** ma si ↓ con:

età materna



e

n° aborti pregressi



ABORTO RICORRENTE IDIOPATICO

Assenza di terapie di provata efficacia

- **Progesterone** per sostegno della fase luteale:

mancano studi che ne confermino l'efficacia!



Progestogen for preventing miscarriage (Review)

Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Fifteen trials (2118 women) are included. The meta-analysis of all women, regardless of gravidity and number of previous miscarriages, showed no statistically significant difference in the risk of miscarriage between progestogen and placebo or no treatment groups (Peto odds ratio (Peto OR) 0.98; 95% confidence interval (CI) 0.78 to 1.24) and no statistically significant difference in the incidence of adverse effect in either mother or baby.

In a subgroup analysis of three trials involving women who had recurrent miscarriages (three or more consecutive miscarriages), progestogen treatment showed a statistically significant decrease in miscarriage rate compared to placebo or no treatment (Peto OR 0.38; 95% CI 0.20 to 0.70). No statistically significant differences were found between the route of administration of progestogen (oral, intramuscular, vaginal) versus placebo or no treatment.

MA l'uso del Progesterone resta controverso! (solo 3 studi con <140 pz, ampi intervalli di confidenza, ampie differenze nei dosaggi e tempistiche...)

- **Somministrazione hCG**: studi non sufficienti per raccomandarla

ABORTO RICORRENTE IDIOPATICO

- **Aspirina +/- Eparina:** NON sono efficaci nel ↓ il rischio di aborto!

Variable	Aspirin plus Nadroparin	Aspirin Only	Placebo
Intention-to-treat population			
No. of patients	123	120	121
Live birth — no. (%)	67 (54.5)	61 (50.8)	69 (57.0)
Relative risk (95% CI)	0.96 (0.76 to 1.19)	0.89 (0.71 to 1.13)	1.00
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	-2.6 (-15.0 to 9.9)	-6.2 (-18.8 to 6.4)	—
Women who became pregnant			
No. of patients	97	99	103
Live birth — no. (%)	67 (69.1)	61 (61.6)	69 (67.0)
Relative risk (95% CI)	1.03 (0.85 to 1.25)	0.92 (0.75 to 1.13)	1.00
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	2.1 (-10.8 to 15.0)	-5.4 (-18.6 to 7.8)	—

Kaandorp Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010

- **Diagnosi preimpianto/IVF¹¹:** tasso di nati vivi = concepimenti naturali (scarsi studi, non randomizzati a bassa numerosità)



Royal College of
Obstetricians and Gynaecologists
Bringing to life the best in women's health care

These data suggest that the use of empirical treatment in women with unexplained recurrent miscarriage is unnecessary and should be resisted. Furthermore, clinical evaluation of future treatments for recurrent miscarriage should be performed only in the context of randomised trials of sufficient power to determine efficacy.

CONCLUDENDO

Già dopo 2 pregressi aborti,
eseguire i seguenti accertamenti:

- Esame citogenetico ed eventuale cariotipo dei genitori
 - Dosaggio LAC, Ab anti-cardiolipina (Ab anti- β_2 GPI)
 - ECO 2D \longrightarrow ECO 3D/SHG/HSC
 - Dosaggio TSH, PRL, HbA1c
 - (F V Leiden, mutazione F II, proteina S se aborti II trim)
-
- ✓ L'unico trattamento la cui efficacia è stata chiaramente dimostrata è la terapia antitrombotica in pz con aPL
 - ✓ Controllo funzionalità tiroidea, PRL, diabete
 - ✓ Eventuale trattamento anomalie uterine

Bibliografia

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second trimester miscarriage. In: Green-top Guideline No17. 2011
2. American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a comitee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103-11
3. Stephenson MD et al Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446-51
4. Boogaard E MD et al Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013 Jan;99(1):188-92
5. Lim W et al Management of antiphospholipid antibody syndrome. A systematic review. *JAMA* 2006 Mar 1; 295(9):1050-7
6. Saravelos SH et al Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Rprod Update* 2008 vol14 No5 415-429
7. Jaslow CR et al Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Ferti Steril* 2013 Mar5
8. Bendifallah S et al Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patient with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. *J Minim Invasive Gynecol* 2013 Mar; 20(2):178-84
9. Yan J et al Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. *Fertil Steril* 2012 Aug;98(2):378-82
10. Hirahara F et al Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Ferti Steril* 1998;70: 246-52
11. Musters MA et al Pregnancy outcome after preimplantation geneti screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril* 2011 May;95(6):2153-7