UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Quali Possibilità di Prevenzione di un Aborto Precoce?

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Quali Possibilità di Prevenzione di un Aborto Precoce? / ME Coccia; F Cammilli; L Ginocchini; F Rizzello; G Mello.. - STAMPA. - (2007), pp. ---. (Intervento presentato al convegno Atti della società Italiana di Ginecologia e Ostetricia – Vol LXXXIII, 83° Congresso nazionale SIGO, Donna e Ambiente, 14-17 October, Napoli, 2007.).

Availability:

This version is available at: 2158/782115 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

16 May 2024

Grazie per aver inviato la relazione. Il Suo codice personale è: **49542620**

QUALI POSSIBILITÀ DI PREVENZIONE IN UN ABORTO PRECOCE?

Maria Elisabetta Coccia, Fiamma Cammilli, Laura Ginocchini, Francesca Rizzello, Giorgio Mello
Dipartimento di Ginecologia Perinatologia e Riproduzione Umana Università degli Studi di Firenze

Introduzione

L'aborto spontaneo avviene in circa il 10-15% delle gravidanze clinicamente riconosciute (1); si considera precoce quando avviene prima delle 12 settimane di gestazione (2).
La presenza di >2aborti successivi nella storia ostetrica di una donna, spesso in fase pre-embrionica o embrionica identifica la condizione di poliabortività (3). Tale evento si riscontra nel 2-5% dei casi ed ha molteplici cause possibili (4).
I maggiori fattori di rischio per la previsione di un successivo aborto sono l'età materna ed il numero di precedenti aborti.
Esistono in letteratura vari studi che dimostrano la relazione tra l'outcome della gravidanza e tali fattori (1). Fitzsimmons segnala una percentuale di ricorrenza di aborto del 31-45%, mentre Brigham sottolinea che per donne di 20 anni con 2 precedenti aborti la possibilità di successo nella gravidanza successiva è del 92%, mentre in donne di 40 anni con storia ostetrica simile la percentuale cala fino al 60% (5) ; tale possibilità cala ulteriormente in caso di più di 3 aborti precedenti raggiungendo l' 85% in donne di 20 anni ed il 42% in caso di età > di 40 anni (6).
Altri fattori eziologici di poliabortività possono essere le anomalie cromosomiche, malformazioni uterine, alterazioni endocrine o autoimmuni e difetti coagulativi, ma nel 50% delle coppie la causa rimane tutt'ora inspiegata.
La poliabortività è stata associata anche a difetti della fase luteale, ma i criteri diagnostici di tale difetto risultano poco accurati a causa della grande variabilità nella loro interpretazione (7-8).
In letteratura sono riportati numerosi studi di valutazione dell'efficacia dei trattamenti. Molti di questi sono metanalisi, che però risultano gravate da una grande eterogeneità nei campioni e nelle terapie usate. Solo alcuni trattamenti si sono dimostrati efficaci in specifici sottogruppi di popolazione.
Per esempio, la metroplastica isteroscopica, nel caso di utero setto o subsetto, e l'utilizzo di acido acetilsalicilico e/o eparina a basso peso molecolare nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi migliorano significativamente l'outcome della gravidanza.Tuttavia sono necessari altri studi randomizzati per la valutazione di tipo e durata del trattamento (1,2,4).
La presenza di fattori endocrini e metabolici può essere responsabile dell'aborto precoce; i distiroidismi, l'iperprolattinemia o il diabete dovranno essere trattati fino al raggiungimento del miglior equilibrio metabolico ed endocrino prima della ricerca di una gravidanza.

Esistono poche informazioni riguardo al ruolo della variabilità ormonale sul ciclo fisiologico quale possibile fattore di rischio per aborti ricorrenti. Non ci sono evidenze scientifiche sugli effetti del progesterone in casi di deficit della fase luteale, mentre c'è scarsa letteratura sull'efficacia della gonadotropina corionica umana riguardo al suo ruolo nell'induzione dell'ovulazione in donne poliabortive. Solo Li, in uno studio del 2001, ipotizza che la stimolazione ovarica con gonadotropine, aumentando la produzione di estrogeni in fase follicolare, potrebbe essere efficace nel trattamento del deficit di fase luteale associato alla poliabortività (7).
La maggior parte dei tentativi di prevenzione dell'aborto precoce in donne polabortive descritti in letteratura risultano trattamenti effettuati dopo la rilevazione di un test di gravidanza positivo.
Tutti i fattori coinvolti nel periodo periconcezionale, quali i fattori endometriali ed il pattern ormonale, rimangono poco conosciuti e non trattati. Può quindi dimostrarsi di grande interesse lo studio e l'eventuale trattamento in fase follicolare, includendo il dosaggio del 17β estradiolo ed il monitoraggio dello sviluppo follicolare, per individuare la presenza di una follicologenesi alterata e

valutare l'efficacia del supporto della fase luteale come prevenzione di un aborto precoce, nelle pazienti poliabortive.
Obiettivo di questo studio è stata quindi la riproduzione di un ciclo ovulatorio fisiologico con ottimale crescita follicolare al fine di verificare il miglioramento dell'outcome della gravidanza nei casi di aborti ripetuti, in particolare quelli sine causa.

Materiali e metodi

Dal febbraio 2003 al Dicembre 2005 sono afferite al nostro Ambulatorio 149 coppie. Abbiamo sottoposto entrambi i partners ad accurata anamnesi ed al completamento di un preciso iter diagnostico secondo le maggiori evidenze scientifiche che comprendeva anche dosaggi ormonli cariotipo studio LAC, ACA, Omocisteina, Gene V, esame del liquido seminale; le coppie sono state classificate in base alla sospetta causa di aborto.
Nei casi in cui siano risultate patologie o alterazioni ormonali, ogni donna è stata trattata e posta nelle migliori condizioni iniziali per la ricerca di una gravidanza.
Nella tabella 1 vengono presentate le caratteristiche delle pazienti.

Caratteristiche	**Media**	**Range**		**Deviazione standard**
		Min	Max	
Età della partner femminile	35.97	25	48	4,299
Età del partner maschile	38.08	24	56	5,307
BMI	22.08	18.29	34.60	3,347
Numero di gravidanze	2.9	2	8	
Numero di aborti	2.6	2	6	
FSH in fase follicolare precoce (U/L)	7.08	1.90	20.60	3,460
LH in fase follicolare precoce (U/L)	6.51	0.50	8.50	8,969

Tab.1 Caratteristiche delle pazienti incluse nello studio.

Abbiamo proposto alle coppie cicli di rapporti mirati, monitorizzandole strettamente e trattandole con progesterone micronizzato (Prometrium 200 mg, capsule vaginali molli, *Rottapharm*;) somministrato dal momento dell'ovulazione.
Abbiamo alternato cicli stimolando o meno l'induzione dell'ovulazione con FSH ricombinante (Puregon 50 f.sc., Organon Italia), al dosaggio di 1 fl/die a partire dal III giorno del ciclo in poi. Le pazienti sono state monitorizzate effettuando controlli ecografici a partire dal VIII-IX giorno. In presenza di un follicolo preovulatorio di 18-20 mm di diametro, è stata somministrata la gonadotropina corionica (Gonasi HP 5000 f.im., Amsa) alla dose di 5000 UI f.sc. Alla coppia è stato poi consigliato di avere rapproti sessuali nei successivi 3-4 giorni. Ad avvenuta ovulazione, valutata ecograficamente dopo tre giorni dalla iniezione di hCG, abbiamo somministrato a tutte le pazienti il progesterone micronizzato per via vaginale alla dose di 400 mg, 1 capsule al mattino e 1 alla sera nei 12 giorni successivi della fase luteale. A distanza di 4 giorni dalla sospensione del progesterone, in caso di mancata mestruazione, la paziente è stata invitata ad effettuare un dosaggio di Beta-hCG ed in caso di positività a riprendere la supplementazione mediante progesterone. Alla 6° s.g. è stato effettuato il primo controllo ecografico transvaginale per la valutazione della camera gestazionale e del BCE. In caso di mestruazione le pazienti hanno ripetuto il ciclo. Le pazienti in gravidanza sono state seguite fino alla 12 settimana e poi indirizzate all'Ambulatorio di Medicina Prenatale e Gravidanze a Rischio della nostra clinica.

Risultati

Nell'anamnesi le coppie (n.149) presentavano mediamente 3 gravidanze con circa 2,6 aborti precedenti. In 131(88%) casi si trattava di aborti precoci, la maggior parte dei quali entro le 7 settimane di gravidanza (per un totale di 337 aborti precoci).
Nella tabella 3 sono presentate le cause di poliabortività.

Cause	N° di coppie	Percentuale
Sine causa	47	31,5%
Patologie Emocoagulative	40	26,8%
Malformazioni Uterine	18	12,1%
Patologie Tiroidee	8	5,4%
Alterazioni Genetiche	8	5,4%
Fattore maschile	4	2,7%
PCO	6	4,0%
Iperprolattinemia	4	2,7%
Presenza di autoanticorpi	2	1,3%
Drop out (non completate indagini)	12	8,1%
Totale	149	100%

Tab. 3 Cause di poliabortività emerse dopo il completamento diagnostico.

Nel nostro gruppo di studio, 106 coppie hanno seguito il protocollo diagnostico fino alla sua conclusione ed hanno successivamente eseguito un totale di 302 cicli di monitoraggio dell'ovulazione (in media 2,83 cicli per donna). Sono stati eseguiti 188 cicli con stimolazione dell'ovulazione tramite somministrazione di FSH ricombinante e 114 senza. Sono insorte 71 gravidanze (67,0% del gruppo sottoposto a monitoraggio) di cui solo 12 (17%) esitate in un successivo aborto spontaneo e 59 gravidanze evolutive.
Nella tab.4 è mostrato in dettaglio l'outcome delle gravidanze.

			Dopo un ciclo con COH	Dopo un ciclo senza COH
Gravidanze a termine	Parto vaginale	28	20	8
	Taglio cesareo	20	17	3
	Totale (% su gravidanze totali)	48 (67,6%)	37 (52,1%)	11 (15,5%)
Gravidanze in corso	I trimestre	2	1	1
	II trimestre	2	2	0
	III trimestre	4	4	0
	Totale (% su gravidanze totali)	8 (11,3%)	7 (9,8%)	1 (1,4%)
Aborti spontanei	I trimester	11	7	4
	II trimestre	1	1	0
	Totale (% su gravidanze totali)	12 (16,9%)	8 (11,3%)	4 (5,6%)
ITG	3 (4,2%)		2 (2,8%)	1 (1,4%)
Totale gravidanze	71 (100%)		54 (76,1%)	17 (23,9%)

Tab. 4 Outcome delle gravidanze

Tra le gravidanze, 26 si sono verificate nel gruppo della poliabortività sine causa e solo 4 tra queste sono esitate in un successivo aborto spontaneo (15,4%).

Discussione

Nelle pazienti poliabortive del nostro studio c'è stato un grande miglioramento dell'outcome della gravidanza rispetto ai dati presenti in letteratura, in particolare nel gruppo sine causa.
Attualmente è noto come il processo di impianto richieda eventi ben coordinati per verificarsi adeguatamente. La normale maturazione endometriale è sincronizzata allo sviluppo follicolare e ciò risulta indispensabile per un buon impianto dell'embrione. Uno sviluppo endometriale anomalo può essere il risultato di una fase follicolare alterata che provoca un inadeguato priming dell'endometrio, un'inadeguata produzione di progesterone o un'anomala risposta dell'endometrio al progesterone. In un recente studio, Prakash sottolinea come una fase follicolare deficitaria o anomala possa essere associata ad una scarsa qualità ovocitaria conducendo alla formazione di un embrione di qualità compromessa e quindi la gravidanza insorta può esitare più facilmente in aborto precoce. In quello studio però non sono state rilevate differenze ecografiche significative nella fase follicolare di donne con aborto ricorrente e nel gruppo di controllo sano (9).
Il trattamento di difetti di fase luteale è controverso. Un appropriato priming endometriale in fase follicolare è di particolare importanza per lo sviluppo di un endometrio normale nella fase luteale e uno stimolo estrogenico inadeguato può condurre ad un endometrio ritardato malgrado la somministrazione di una sufficiente quantità di progesterone.
Quindi la maggior parte dei casi di difetto di fase luteale può essere associata ad un modicamente basso livello di progesterone ma con una anomala risposta dell'endometrio al progesterone.
Li ha sottolineato come anomalie endocrinologiche e endometriali sono presenti circa in un quarto delle donne con aborto ricorrente inspiegato ed il gruppo con aborto ricorrente ed endometrio ritardato aveva livelli significativamente più bassi di progesterone rispetto a quello con sviluppo endometriale normale (10).
Un altro studio sostiene che la stimolazione ovarica con hMG nella fase follicolare può essere un trattamento efficace del difetto di fase luteale (endometrio ritardato nel periodo peri-impianto) correlato alla poliabortività (7).
In uno studio recente Tuckerman ha sottolineato come bassi livelli di estrogeni potrebbero anche indicare scarsa qualità ovocitaria e bassa "resa" del corpo luteo che non funzionerebbe normalmente anche secernendo normali quantità di progesterone; l'endometrio ritardato non sarebbe dovuto direttamente ai cambiamenti nei livelli di progesterone ma dalla ridotta funzione del corpo luteo. (11)
In letteratura esistono molti studi che incoraggiano l'esecuzione di trials per valutare se la stimolazione ovarica possa essere una terapia sufficiente per le anomalie dell'endometrio di pazienti con aborto ricorrente (naturalmente dove e quando sia presente una causa di aborto ricorrente, si inizia rimuovendo la causa di aborto).
Nelle pazienti poliabortive del nostro studio c'è stato un grande miglioramento dell'outcome della gravidanza rispetto ai dati presenti in letteratura, in particolare nel gruppo sine causa. Nel 67% dei casi è insorta una gravidanza e soltanto nel 17% si è avuto un altro aborto spontaneo.
Paragonando i nostri dati alla letteratura possiamo dire che il nostro studio mostra un miglioramento importante aprendo realisticamente delle speranze nelle coppie poliabortive che di per sé giungono sfiduciate.
Indipendentemente dalla somministrazione di progesterone, possiamo anche sottolineare come la nostra idea di trattare con gonadotropine permette lo sviluppo di una fase follicolare migliore ed un pattern endometriale adeguato in pazienti con poliabortività.

È possibile che nella poliabortività sine causa, il miglioramento della fase follicolare e dell'endometrio possa promuovere lo stimolo di uno sviluppo follicolare fisiologico e prepara un migliore milieu per la maturazione finale dell'ovocita e per l'impianto dell'embrione.
Quindi, questa condizione sarebbe molto importante per un concepimento ed un impianto con buoni risultati.
La presenza di blight ovum nella storia paziente fa presupporre come un outcome negativo della gravidanza iniziale non dipenda soltanto dalle condizioni genetiche, ma anche da una fase follicolare o luteinica insufficienti.
Vogliamo quindi sottolineare come questa sperimentali di trattamento con progesterone e gonadotropine permetta un ottimale sviluppo dell'endometrio e della fase follicolare e promuova la stimolazione di una crescita follicolare fisiologica, preparando il miglior mileu per la maturazione completa dell'ovocita e l'impianto dell'embrione. Tale condizione risulta di fondamentale importanza per portare a buon fine il concepimento e l'impianto.

Conclusioni

Questo primo studio sul trattamento della poliabortività tramite le gonadotropine per indurre l'ovulazione e la supplementazione di progesterone dall'ovulazione, può essere un buon inizio per altri studi nella difficile ricerca di una ottimale prevenzione di aborti precoci e aborti ricorrenti.

Bibliografia

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guideline 17, 2003.
2. Farquaharson RG, Jauniaux E, Exalto N on behalf of the ESHRE Special Interest Group of Early Pregnancy. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. Human reproduction, 20(11): 3008-3011, 2005.
3. ACOG Practice Bulletin. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist. Management of recurrent early pregnancy loss. 24:541-552, 2001.
4. Christiansen OB, Nybo Andersen A, Bosch E et al. Evidence-based investigation and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility, 83(4):821-839, 2005.
5. FitzSimmons J, Jackson D, Wapner R, Jackson L. Subsequent reproductive outcome in couples with repeated pregnancy loss. Am J Med Genet.;16(4):583-587, 1983.
6. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A Longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Human Reproduction 14(11):2868-2871, 1999.
7. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. Fertility and Sterility, 75(2):434-437, 2001.
8. Flint Porter T, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 19(1):85-101, 2005.
9. Prakash A, Li TC, Laird S, Nargund G, Ledger WL. Absence of follicular phase defect in women with recurrent miscarriage. Fertility and Sterility 85(6):1784-90, 2006.
10. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. BJOG. 2000 Dec;107(12):1471-9E.
11. Tuckerman, S.M.Laird, R.Stewart, M.Wells and T.C.Li. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. Human Reproduction Vol.19, No.1 pp. 196-205, 2004.