

PIERDEREA RECURENTĂ SPONTANĂ A SARCINII – O ANALIZĂ CLINICO-HISTOPATOLOGICĂ

The recurrent spontaneous pregnancy loss – a clinical and pathological analysis

Dr. Coralia Victoria Ștefănescu¹, Prof. Dr. Mariana Așchie²

¹Clinica Medicover, Constanța

²Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța

REZUMAT

Avortul spontan recurent reprezintă o succesiune a cel puțin trei avorturi spontane neintercalate de nașteri. Mecanismele exacte implicate în apariția pierderilor recurente de sarcină nu pot fi întotdeauna precizate și de aceea rezultatele terapeutice sunt puse de multe ori sub semnul întrebării. Această lucrare își propune să elucideze principalele aspecte legate de etiopatogenia, clinica, aspectele histopatologice și terapia avortului spontan recurent, autorii propunând totodată și un algoritm de investigare și tratament.

Cuvinte cheie: avort habitual, embrion.

ABSTRACT

The recurrent miscarriage stands for at least three spontaneous abortions without a successful birth. The real mechanisms of this pathologic entity are still unknown despite the variety of the hypotheses therefore the treatment goals are still very hard to achieve. This paper tries to elucidate the main aspects related to the histopathology and the clinical features of the recurrent pregnancy loss; at the end we'll elaborate an useful algorithm for investigation and therapy.

Key words: habitual abortion, embryo.

Pierderea spontană a sarcinii rămâne una dintre cele mai dificile, delicate și complexe probleme ale medicinei moderne. Această problemă implică ramuri diverse de cercetare – de la ginecologie și obstetrică, la anatomie patologică, imunologie, genetică și cercetare fundamentală.

Avortul spontan este cea mai comună complicație a sarcinii, aproximativ 20% dintre sarcini se pierd spontan, riscul de avort fiind corelat cu vârsta gestațională.

Avortul habitual (pierderea spontană recurentă a sarcinii) este definit drept pierderea a trei sau mai multe sarcini consecutive. El afectează aproximativ 1% dintre toate femeile, riscul de a pierde o altă sarcină după trei avorturi consecutive fiind

de 55%. Au fost propuse mai multe etiologii pentru avortul spontan repetat dar, în ciuda acestui fapt, până la 60% dintre pierderile recurente gestaționale au o etiologie necunoscută. Este în mare măsură acceptat faptul că recunoașterea sarcinii de către sistemul imunitar este necesară pentru o evoluție normală ulterioară. Embrionul reprezintă o veritabilă allogrefă. Printre etiologiile imunologice au fost propuse atât explicații umorale, cât și celulare. În ultimul deceniu, atenția s-a concentrat pe mecanismele imune mediate celular.

Cu toate aceste cunoștințe noi referitoare la etiopatogenia avortului, mecanismele complexe implicate în pierderea spontană a sarcinii sunt încă incomplet elucidate. Această incompletă

Adresă de corespondență:

Dr. Coralia Victoria Ștefănescu, Clinica Medicover, Str. Lăpușneanu Nr. 70, Constanța

cunoaștere a etiopatogeniei duce la ineficiența relativă a mijloacelor terapeutice actuale dar mai ales, la imposibilitatea instituirii unei prevenții reale a avortului, mai ales în trimestrul I de sarcină.

ETIOPATOGENIA PIERDERII SPONTANE A SARCINII. CONSIDERAȚII IMUNOLOGICE LA NIVELUL INTERFEȚEI FETO-PLACENTARE

Mecanismele exacte implicate în apariția avortului spontan nu pot fi întotdeauna precizate, dar, în primele luni de sarcină, expulzia embrionului sau a fetusului este precedată, aproape întotdeauna, de moartea acestuia. Inițierea procesului începe cu mult înainte de apariția manifestărilor clinice prin scăderea factorilor produși de trofoblast și de corpul galben. Rezultatul acestei scăderi constă în spasmul arterelor spiralate, necroza ischemică a deciduei și sângerări în decidua vera și spațiul coriodecidual. Hemoragia în decidua bazală și modificările necrotice din țesuturile adiacente detașază parțial sau în totalitate oul, care, la rândul său, acționează ca un corp străin intrauterin stimulând contracțiile uterine expulzive.

Expulzia produsului de concepție poate fi cauzată de patru tipuri de factori: zigotici, materni, micști și necunoscuți (54% dintre cazuri).

I. Factori de origine fetală

Anomaliile cromozomiale cauzează cel puțin jumătate dintre avorturile survenite în primele săptămâni de gestație, după care frecvența acestora scade rapid și constant. JACOBS și HASSOLD (1980) au raportat că anomaliile cromozomiale sunt cauzate de erorile de gametogeneză maternă (25%), paternă (5%) și cele ale fecundației și diviziunii zigotului (10%).

Trisomia autozomală este cea mai frecventă anomalie cromozomială asociată cu avortul.

Pentru toți autozomii, cu excepția cromozomului 1, au fost identificate trizomii, dar cele mai frecvente sunt cele ale numerelor 13, 16, 18, 21 și 22.

II. Factori de origine maternă

Orice tulburare locală sau generală, anatomică sau funcțională a organismului matern este capabilă să împiedice fie nidarea normală a oului, fie evoluția sa.

Factori locali:

a. Cauze uterine – endometritele împiedică nidarea normală și dezvoltarea oului grefat. În același sens acționează și sinechiile uterine.

Modificările anatomice ale musculaturii uterine (malformații precum anormalități ale dezvoltării mülleriene, uter septat sau hipoplazic, tumori) pot determina fie o dificultate a dezvoltării oului prin compresiune, fie lipsa de extensibilitate, o excitabilitate crescută prin distensie, ceea ce va duce la contracții uterine expulzive. Insuficiența cervico-istmică determină deschiderea cavității uterine precoce, alterarea polului inferior al membranelor și ruperea lor cu expulzia consecutivă a oului.

b. Cauze anxiale – tumorile sau inflamațiile anxiale precum și aderențele pelvine determinate de acestea pot duce la pierderea spontană a sarcinii în mod reflex sau mecanic.

Factori generali:

a. Vârsta – reprezintă un factor de risc independent pentru pierderile spontane de sarcină. Femeile cu vârste sub 20 de ani și peste 35 de ani au un risc de 3 ori mai mare de avort spontan (probabil din cauza calității scăzute a ovocitelor).

b. Infecțiile – sifilisul întrerupe sarcina mai puțin în primul trimestru și mai mult în ultimele două trimestre. Toxoplasma, virusul rubeolic, citomegalovirusul, herpes virusul, Chlamydia și Listeria nu sunt implicate în apariția avorturilor recurente. Vaginoza bacteriană cu apariție în trimestrul II de sarcină poate sta la baza recurenței avorturilor.

c. Boli cronice consumptive – în sarcina precoce, bolile cronice precum TBC sau cancer provoacă rareori avort, însă, adesea, se produce decesul femeii înainte de naștere. HTA este rar asociată cu avortul înainte de 20 de săptămâni de gestație.

d. Anomalii endocrine – diabetul matern necontrolat este asociat cu o incidență crescută a avortului, în schimb, cel bine controlat prin regim insulnic are aceeași incidență ca și grupul martor. Hipotiroidismul nu pare a cauza avortul spontan, dar autoanticorpii tiroidieni au fost asociați cu o rată crescută a avorturilor. Se pare că ei reprezintă un marker și nu o cauză propriu-zisă a avortului. Defectele de fază luteală sunt consecința foli-culogenezei anormale și duc la o pierdere spontană a gestației știut fiind faptul că avortul spontan se poate produce dacă corpul luteal nu secretă cantități suficiente de progesteron, dacă progesteronul este de proastă calitate sau dacă utilizarea sa este compromisă. Ca factori patogeni se descriu:

1. secretarea timpurie aberantă de FSH și LH
2. peak-ul de LH prea devreme sau prea târziu
3. producție insuficientă de estrogeni care să permită o acțiune normală a progesteronului la nivelul endometrului

Hipersecreția de LH evidențiată ca factor implicat în avortul spontan recurent, asociază

subfertilitate și pierderea precoce a sarcinii. Efectul poate fi direct pe dezvoltarea ovocitului, ducând la o îmbătrânire prematură a sa și pe endometru (maturare asincronă). S-a emis ipoteza că estrogenii, mineralocorticoizii și hormonii androgeni nu au un rol esențial în menținerea precoce a sarcinii, iar rolul jucat de glucocorticoizi este încă incert.

Factori de mediu externi – Tutunul a fost asociat cu un risc crescut al avortului cu euploidie, iar consumul cronic de alcool dublează riscul. În ceea ce privește radiatiile este necesară o doză minimă letală în ziua implantării de 5 rad. Există dovezi clare că arsenicul, plumbul, formaldehida, benzenul și oxidul de etilen pot provoca avorturi.

Factori imunologici și defecte de coagulare – defectele de coagulare sau ale trombocitelor pot fi grupate în 5 clase:

1. defecte de factori XIII și XII;
2. disfibrinogenemia;
3. sindromul antifosfolipidic;
4. defecte ale plasminogenului;
5. alte defecte ale sindromului fibrinolitic: creșterea PAI1(plasminogen activator inhibitor type 1) sau a t-PA (low-tissue plasminogen activator), defecte congenitale ale proteinei S, sticky platelet syndrome.

Primele două duc la o implantare neadecvată indusă de fibrină a oului în deciduă, iar celelalte produc tromboza vaselor primitive placentare. În plus, anticorpii antifosfolipidici inhibă diferențierea citotrofoblastului în sincințiotrofoblast. 50-60% dintre pacientele cu boală abortivă prezintă un defect de coagulare.

În răspunsul *autoimun* asociază recurențe abortive, tromboze în vasele placentare și deciduale și trombocitopenie autoimună (prezență de anticorpi anticardiolipinici, lupici sau antitiroidieni), iar în cel *allogenic* este implicat mecanismul anormal față de structurile antigenice placentare și fetale.

Sarcina normală este caracterizată prin prezența receptorilor de progesteron la nivelul limfocitelor periferice și de faptul că raportul receptori de progesteron-celule pozitive crește pe măsură ce sarcina avansează. Stimulul antigenic fetal acționează asupra limfocitelor materne, activându-le și determinând producția de progesterone-induced blocking factor (PIBF). Prezența PIBF permite ca în sarcina normală să fie dominant răspunsul imun Th2, preponderent umoral, scăzând numărul celulelor NK și al citokinelor Th1. În anul 2002, Moffett-King a emis ipoteza că implantarea normală este dependentă de invazia trofoblastică

controlată de la nivelul deciduă – endometru matern și artere spiralate. Invazia trebuie să fie îndeajuns de profundă pentru a asigura o creștere și o dezvoltare fetală normale, iar nivelul acestei profunzimi este sub controlul unui mecanism reglator. Astfel se pare că LGL uterine și exprimarea genelor de clasă I (HLA-C, HLA-E și HLA-G) la nivelul citotrofoblastului extravilos acționează în sensul favorizării dar și al limitării procesului de invazie trofoblastică. HLA-G este exprimat numai la om la nivelul citotrofoblastului extravilos din decidua bazală și corionul laeave. În plus, în majoritatea cazurilor, dovezile clinice indică inflamația, activarea complementului și/sau infiltratul leucocitar ca mecanisme ce preced avortul. Evenimentele care conduc la pierderea spontană a embrionului au aceleași caracteristici ca ale răspunsului imun natural (activarea rapidă, specificitate redusă sau absentă și lipsa memoriei). Cercetările actuale ale mecanismelor implicate în apariția eșecurilor gestaționale sau a nașterilor premature s-au focalizat pe rolul jucat de acest sistem imun înăscut.

Un profil al citokinelor de tip Th2 favorizează sarcina, în timp ce producția de citokine inflamatorii de tip Th1 și activarea complementului vor duce la pierderea acesteia. S-a emis totodată ipoteza că distrucția unității fetoplacentare prin mecanisme imune înăscute poate fi prevenită prin absența unui sistem imun matern care se poate adapta funcțional.

ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE PIERDERILOR RECURENTE SPONTANE DE SARCINĂ

Cele mai frecvent întâlnite și studiate cauze ale avortului recurent sunt aberațiile cromozomiale și erorile imunologice. S-a sugerat că cele din urmă acționează prin anticorpi specifici a căror țintă este evidentă în lezările arteriale (vasculită deciduală). Din păcate, analiza cromozomială a țesuturilor obținute în urma chiuretajelor uterine nu este posibilă ca o rutină de examinare. Placentele din avorturile habituale nu au trăsături patologice distinctive. Mai precis, ele nu prezintă modificările histologice tipice de rejet, așa cum apar în cazul celorlalte țesuturi transplantate.

În practică, există trei tipuri de leziuni implicate în avorturile recurente.

I. Leziuni acute inflamatorii

S-a observat prezența vaginozei bacteriene la 21% dintre femeile cu avort spontan de trimestrul

II față de numai 8% în cazurile de prim trimestru, fapt care dovedește că ascensiunea bacteriană și reacțiile imune declanșate de aceasta au o mult mai mare importanță în a doua parte a sarcinii. Examenul macroscopic în corioamniotita acută indică prezența unui lichid amniotic turbure sau franc purulent, congestia corionului și apariția de membrane gălbui sau gri-albăstrui în formele severe. De asemenea, uneori aspectul poate fi normal. Modificările histopatologice întâlnite au avut la bază invazia cu neutrofile a corionului, amnioului, vaselor coriale și ombilicale fetale.

II. Leziuni cronice inflamatorii

Acestea includ:

a. *Vilita cronică de etiologie necunoscută* – se caracterizează prin infiltrarea stromală a vilozităților coriale cu celule inflamatorii cronice (macrofage materno și limfocite T).

b. *Coriodeciduoamniotita cronică* – reprezintă infiltrarea limfocitară a corionului. Vilozitățile sunt frecvent hialinizate și cu vascularizația mult redusă.

c. *Intervilozita cronică* – este reprezentată de infiltrarea histiocitară a spațiilor interviloase, dar fără prezența vilitei. Prezintă un grad înalt de recurență (67% din cazuri), putând avea etiologie imună. Alți factori de risc sunt: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, malarie. Infiltrarea histiocitară a spațiilor interviloazite se poate asocia cu depozite de fibrinoid în vilozități și aterosă.

d. *Vasculita cronică uteroplacentară* – identificată în biopsiile patului placentar în cazurile de pierderi recurente datorate anticorpilor antifosfolipidici. Poate fi ușoară, moderată sau severă.

Coriodeciduoamniotita și intervilozita cronică masivă au o relație încă puțin cunoscută cu avorturile spontane recurente. Depozitele excesive de fibrină sau material fibrinoid observate în aceste cazuri ar putea constitui dovada asocierii cu anticorpii antifosfolipidici reflectând astfel leziuni trofoblastice de tip imunitar.

III. Leziuni vasculare uteroplacentare

- Adaptare vasculară uteroplacentară incompletă sau absentă*
- Necroză fibrinoidă sau aterosă*
- Persistența trofoblastului endovascular în stratul bazal*
- Vasculita uteroplacentară*
- Tromboza uteroplacentară*

Pentru diagnosticarea populațiilor celulare imune implicate patologic la nivelul interfeței fetoplacentare sunt necesare studii imunohistochimice.

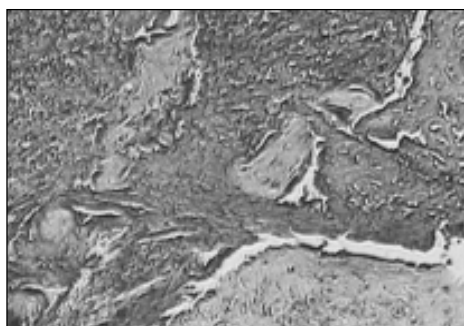


Figura 1. Avort incomplet 7 săptămâni – se observă prezența vilozităților coriale alături de depozite de fibrinoid și infiltrat inflamator moderat – colorație HE (imagine colecție personală)

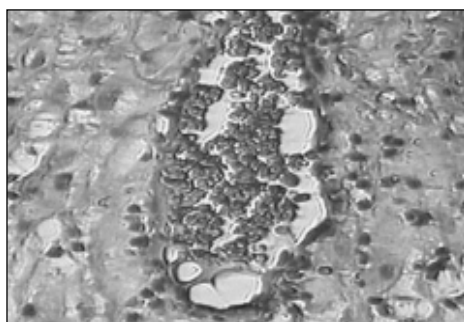


Figura 2. Avort incomplet 9 săptămâni – vas sangvin înconjurat de infiltrat monocitar – colorație HE (imagine colecție personală)

Panelul clasic de anticorpi utilizați de noi pentru caracterizarea imunohistochimică a speciemenelor tisulare obținute în urma chiuretajelor biopsice efectuate pentru avorturi recurente este prezentat în tabelul de mai jos:

Tabelul 1. Panelul uzual de anticorpi utilizat în studiul avortului recurent

ANTIGEN	Tip celular
CD 15	Neutrofile
CD 68	Macrofage
CD 3	Limfocite T
CD 20	Limfocite B
CD 56	LGL în deciduă, macrofage
CD 8	Limfocite T
CD 45	Toate leucocitele
CD 34	Vase mari și mici

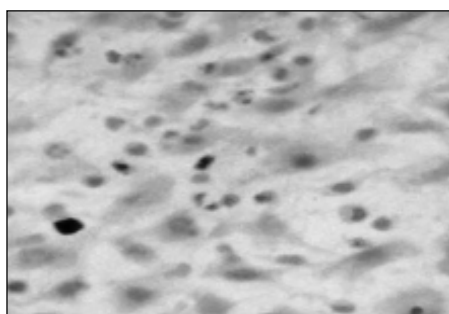


Figura 3. Celule tip LGL CD56+ (colorație maro) la nivelul stromei de la interfața fetoplacentară (imagine colecție personală – imunohistochimie – avort recurent 9 săptămâni)

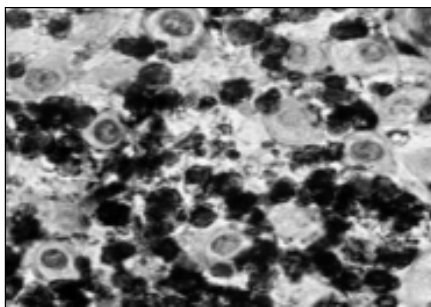


Figura 4. Clusteri CD45+ (colorație maro închis) la nivelul populației leucocitare deciduale (imagine colecție personală – imunohistochimie – avort recurent 9 săptămâni)

PRINCIPII DE INVESTIGARE ȘI TRATAMENT

Pe baza cunoștințelor actuale legate de pierderea recurentă a sarcinii noi propunem următorul algoritm de investigație și tratament:

1. Analizarea factorilor genetici – efectuarea unui cariotip din sângele periferic urmată de consiliere genetică care va include: explicarea defectelor, a riscului asociat de avort spontan și de anomalii fenotipice, discutarea opțiunilor reproductive care includ diagnosticul prenatal (amniocenteza, biopsia de vilozități coriale), inseminarea donorului sau chiar donarea de ovule.

2. Analiza histopatologică obligatorie a țesuturilor obținute după chiuretajul uterin – ar fi de preferat, împreună cu efectuarea cariotipării produsului de concepție.

3. Identificarea și tratarea factorilor anatomici – este absolut obligatorie examinarea ecografică transvaginală pentru a evalua anatomia și morfologia pelvină. Tratamentul malformațiilor este unul chirurgical, iar cerclajul cervical trebuie apli-

cat numai în cazurile în care beneficiile depășesc cu mult riscurile (factor direct inductor al contractilității uterine).

4. Evaluarea factorilor endocrini (TSH, anticorpi antitiroidieni, prolactină, progesteron, test de toleranță la glucoză) nu reprezintă standard de aur deoarece nu există evidențe clare în acest sens. Uneori în terapie poate fi utilă administrarea de progesteron sub formă orală (Duphaston 20-30 mg/zi) sau endovaginală (Utrogestan 400-600 mg/zi).

5. Identificarea și tratarea vaginozei bacteriene prin examene directe pe lamă a secrețiilor de la nivelul vaginului sau prin culturi endocervicale cu antibiogramă. Screening-ul TORCH (toxoplasmosis, other (congenital syphilis and viruses, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus) nu este necesar.

6. Diagnosticarea defectelor trombofilice moștenite – deficite de proteine C/S și antitrombină III, dozare APTT, număr trombocite

7. Detectarea sindromului antifosfolipidic – dozarea anticorpilor anticardiolipinici de tip IgG și/sau IgM sau antilupici, cu valori crescute la un interval de cel puțin 6 săptămâni la două dozări succesive. Tratamentul nu este standardizat – administrarea de imunoglobulină intravenos nu crește numărul de nașteri cu feți vii. Glucocorticoizii sunt de evitat din cauza riscurilor crescute în administrarea pe termen lung. Tratamentul propus de noi constă în mici doze de Aspirină (80 mg zilnic) asociate cu heparine fracționate (de tip Clexane sau Fraxiparine 20-40 mg/zi). Administrarea Heparinei ca atare se poate face, dar doar în cazuri foarte bine evaluate și instruite.

BIBLIOGRAFIE

1. **Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL** – Abortion. In *Williams Obstetrics* 22nd edition, McGraw-Hill, 2005, 231-253
2. **Coulam CB** – Recurrent pregnancy losses. In *Clinical Maternal-Fetal Medicine*, edited by Winn H.N. and Hobbins J.C., Parthenon Publishing, London, 2000, 109-129
3. **Devi Wold A, Pham N, Arici A** – Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006; 24(1):25-32
4. **Kutteh WH** – Recurrent pregnancy loss. *Precis, an Update in Obstetrics and Gynecology*. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetrics and Gynecology; 2002:151-161
5. **Jindal P, Regan L, Fourkala EO** – Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review *Human Reproduction* 2007 22(2):313-316
6. **Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J** – Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? - *Hum. Reprod.*, August, 2002; 17(8): 1959 – 1963
7. **Rai R, Regan L** – The endometrium in recurrent miscarriage. In: Glasser SR, Aplin JD, Giudice LC, Tabibzadeh S, eds. *The Endometrium*. New York 2007: Taylor, Francis; 546-555
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – The investigation and treatment of Couples with recurrent miscarriage – guideline no.17, may 2003 – www.rcog.org.uk
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – Immunological testing and interventions for reproductive failure – Scientific Advisory Committee Paper 5 – June 2008 – www.rcog.org.uk