

CAUZELE ȘI METODELE DE INVESTIGARE A AVORTURILOR SPONTANE

Causes and methods of investigation of spontaneous abortion

**Dr. Mihaela Violeta Popa¹, Dr. Ruxandra Crețu², Dr. Daniela Neagos²,
Dr. Laurențiu Camil Bohaltea²**

¹*Clinica Promed System București*

²*Departamentul de Genetică, UMF „Carol Davila“, București*

REZUMAT

Avortul spontan recurent este o boală definită prin două sau mai multe sarcini pierdute. Mecanismele exacte implicate în apariția pierderilor recurente de sarcină nu pot fi întotdeauna precizate. Acest articol își propune să elucideze principalele aspecte legate de etiopatogenia avortului spontan recurent.

Cuvinte cheie: avortul spontan

ABSTRACT

The recurrent miscarriage is a disease defined by two or more failed pregnancies. The real mechanisms of this pathologic entity are still unknown despite the variety of the hypotheses. This article tries to elucidate the main aspects related to the histopathology of the recurrent pregnancy loss.

Key words: spontaneous abortion (miscarriage)

INTRODUCERE

Avortul spontan reprezintă una dintre cele mai complexe probleme ale medicinei moderne și constă în întreruperea spontană a sarcinii în cazul în care embrionul sau fătul este incapabil de a supraviețui independent, în general înainte de săptămâna 20 de gestație. Avortul spontan este cea mai frecventă complicație a sarcinii (1).

În pofida eforturilor cercetătorilor de a rezolva această problemă, incidența acestei patologii rămâne crescută până în prezent.

Riscul de avort este corelat cu vârsta sarcinii, astfel: la 2 săptămâni gestaționale riscul este de 75%, între 3-6 săptămâni de 10% și scade la 5% între săptămânile 6-12. Pentru trimestrul II de sarcină riscul independent calculat este de 3%.

Mecanismele exacte implicate în apariția avortului spontan nu pot fi întotdeauna precizate. În primul trimestru de sarcină principalul factor responsabil de oprirea în evoluție a sarcinii este cel genetic, urmat de factori anatomici, imunologici și defecte de coagulare, endocrini și infecțioși.

CAUZELE CARE STAU LA BAZA AVORTULUI SPONTAN

Trombofilia reprezintă o tulburare hemostatică, ereditară sau dobândită care determină un risc crescut de tromboză venoasă sau arterială. Tromboza împreună cu complicațiile embolice reprezintă a treia cauză de deces în țările dezvoltate. Sarcina este caracterizată printr-o activare a coagulării, circa 20% dintre decesele materne putând fi puse pe seama unor tromboembolii. Sarcina crește riscul pentru tromboembolism venos de 10 ori prin prezența celor trei elemente ale triadei Virchow (leziunea endotelială, staza sangvină și hipercoagulabilitatea).

Mutațiile de la nivelul factorului V Leiden – G1691A și protrombinei – G20210A sunt variantele autozomal recesive cele mai frecvent asociate cu pierderea recurentă a sarcinilor. Alături de acești factori trombofilici, mutațiile C677T și A1298C de la nivelul genei metilentetrahidrofolat reductaza (*MTHFR*), o genă implicată în reglarea nivelului de

Adresa de corespondență:

Dr. Mihaela Violeta Popa, Clinica Promed System, Str. Stockholm Nr. 5, București

homocisteină, sunt considerate o altă cauză genetică care poate duce la complicații ale sarcinii. Nivelurile crescute ale homocisteinei au fost asociate cu afectarea placentei, preeclampsia și pierderea sarcinii.

Incidența de infertilitate a fost estimată a fi de 10-15% dintre toate cuplurile (2). Comparativ cu media din populația generală, a fost observată o frecvență mai mare de avorturi spontane în cuplurile infertile, precum și o rată mai mare a infertilității printre femeile cu avort spontan recurent (3).

Una dintre cauzele principale ale avorturilor sunt anomaliile cromozomale, survenite pe parcursul gametogenezei sau fecundației. Avortul spontan recurent în primul trimestru de sarcină este o boală multifactorială, iar cauzele unora (aproximativ 50%) sunt încă necunoscute. O deosebită atenție este acordată factorilor de ordin anatomic, imun, endocrin și infecțios care rămân în obiectivul obstetricienilor.

Pe lângă mulțiplicii factori medicali care pot opri sarcina în evoluție, se conturează și existența unor factori demografici și socio-economici ce pot altera sănătatea reproductivă a femeii și, în consecință, sarcina instalată să fie compromisă. Printre factorii sociali care pot influența evoluția sarcinii, menționați de diferiți autori, se numără: vârsta înaintată a mamei, apartenența la un anumit grup social, etnia, profesia mamei sub aspectul nocivității, gradul ei de instruire, factorii comportamentali de risc (abuz de alcool, cafeină, nicotină etc.).

Anomaliile genetice

Eiben și col. au efectuat un studiu pe 750 de prođuși de avort, între săptămânile 5-25 de sarcină; frecvența cariotipurilor anormale a fost de 50,1% (4). Trisomia a fost predominantă (62%), urmată de triploidie (12,4%), monosomie X (10,5%), tetraploidie (9,2%) și anomaliile cromozomale structurale (4,7%). Trisomiile au fost predominante pentru cromozomii 16 (21,8%), 22 (17,9%) și 21 (10%). Frecvența avorturilor cu anomaliile cromozomale a crescut odată cu vârsta mamei; aceasta a fost semnificativ corelată cu o creștere a ratei trisomiilor 16, 21 și 22 și foarte specific cu trisomiile 18 și 20. Pentru femeile care își doresc o sarcină la vârsta de 40 de ani există o rată de 2-3 ori mai mare de avort spontan, precum și un risc crescut de anomaliile cromozomale (5).

Turczynowicy și col. au descoperit, la un cuplu cu un avort spontan, o inversie paracentrică a cromozomului 14, precum și o variantă rară a cromozomului 9p (6).

Christansen și col. au sugerat că unele familii pot avea o predispoziție familială pentru avorturile

spontane recurente, care nu se datorează nepotrivirilor dintre parteneri (7).

Anomaliile uterine

Septul uterin, fibromul uterin, sinechia intrauterină și incompetența colului uterin, congenitală sau dobândită, sunt de obicei asociate cu avorturile spontane, deși există controverse cu privire la incidența, clasificarea și rolul acestora în eșecul de reproducere și tratament (8). Ashton și col. au raportat o frecvență a anomaliilor uterine de 1,9% în întreaga populație feminină (9). Incidența anomaliilor uterine asociate cu avorturi recurente a fost cuprinsă între 15-30% (10).

Septul uterin reprezintă principala anomalie uterină responsabilă pentru avorturile repetate (11). Rock și Schlaff au raportat că 83% dintre femeile cu anomalii ale uterului au avut copii fără nici o intervenție efectuată asupra uterului (12).

Endometrioza este definită ca implantarea de țesut cu epiteliu glandular de tip endometrial și celule stromale în afara uterului. Cel mai frecvent această localizare privește ovarele, peritoneul pelvin și trompele. Endometrioza reprezintă o problemă majoră de sănătate, afectând prin diversele sale manifestări 7-15% dintre femeile cu vârstă reproductivă, fiind identificată în 30% dintre cazurile de infertilitate.

Factori imunologici și defecte de coagulare

Există controverse cu privire la etiologia factorilor imunologici, considerată a fi o cauză a avorturilor spontane (13). Avortul mediat imunologic (IMA) este o boală clinică (13) ca urmare a reacției imune anormale a mamei împotriva antigenelor embrionare paternale. Sistemul imunitar poate respinge embrionul prin două mecanisme diferite, în funcție de stadiul în care are loc interacțiunea materno-embriionară.

Când implantarea este completă, ambele răspunsuri imune, celular și umoral, pot cauza avort spontan. Pentru a supraviețui, embrionul trebuie să stimuleze reacțiile imunologice ale mamei pentru a fi protejat de moleculele citotoxice.

Starea sistemului de hemostază determină evoluția și consecințele sarcinii atât pentru mamă, cât și pentru făt. Au fost publicate mai multe studii, care se referă la rolul considerabil pe care îl au complicațiile trombofilice în moartea intrauterină a fătului. Rai și col. consideră că una dintre principalele cauze ale avorturilor spontane este trombofilia dobândită sau congenitală (14).

Anomalii endocrine

Progesteronul are un rol esențial în instalarea sarcinii, dar și în susținerea acesteia. A fost sugerată eficiența acestuia în tratarea avorturilor spontane, datorate deficitului din faza luteală; eficacitatea lui nu a fost pe deplin demonstrată (15). Norman și col. au demonstrat că femeile însărcinate care au pierdut sarcina au avut concentrații scăzute de progesteron (16).

Hipersecreția de hormon luteinizant (LH) poate contribui la avorturi spontane (17). Efectele secundare ale hipersecreției de LH au fost observate atât la primipare, cât și la femeile care aveau în antecedente avorturi recurente (18).

Alte studii au sugerat că tulburări ale prolactinei pot fi responsabile de unele avorturi spontane (19).

Infecții ale sistemului reproducător

Mycoplasma hominis și *Ureaplasma urealyticum* sunt frecvent izolate din secreția vaginală a femeilor cu infertilitate. *U. urealyticum* pozitivă s-a dovedit a fi mai frecvent întâlnită la femeile cu avorturi spontane (20). O altă cauză infecțioasă de avort spontan este *Chlamydia trachomatis* (21). Există câteva studii care susțin că infecțiile reprezintă o cauză a avorturilor spontane (22, 23) și recurente (24,25).

Cauze psihologice

Stray-Pedersen au demonstrat că stresul are un rol important în avortul recurent idiopatic (25).

În cele mai multe cazuri, cauzele infertilității și ale avorturilor spontane nu au fost identificate (26).

În pofida avansării rapide a științei, mecanismele complexe implicate în pierderea spontană a sarcinii sunt încă neelucidate. Această incompletă cunoaștere a etiopatogeniei duce la ineficiența relativă a mijloacelor terapeutice actuale; dar mai ales la imposibilitatea instruirii unei prevenții reale a avortului.

METODE DE INVESTIGARE

A. Anomaliile cromozomiale sunt responsabile pentru un procent semnificativ al bolilor genetice. Din acest motiv, în decursul anilor, s-au implementat în cercetare, dar și în practica medicală curentă, o serie de metode și tehnici care să permită evidențierea acestor anomalii cromozomiale.

Citogenetica convențională: cariotip standard – este alcătuit din cromozomi metafazici bandați, bandarea evidențiind niște modele caracteristice la nivelul cromozomilor, cu ajutorul unor compuși chimici. Modelele constau într-o succesi-

une de benzi a căror configurație depinde de compoziția în baze azotate a diferitelor regiuni ale cromozomului, precum și de tehnica de bandare folosită. Analiza cariotipului este utilă la pacientele cu risc, permițând identificarea precoce a feților cu anomalii numerice și structurale.

Citogenetica moleculară: hibridizarea fluorescență *in situ* (FISH) – se bazează pe posibilitatea hibridizării a unui cromozom cu o sondă marcată fluorescent, complementară de pe un cromozom dat. Este o tehnică ce permite punerea în evidență a anomaliilor numerice, pentru cromozomii 13, 18, 21, X și Y, într-un timp foarte scurt;

Teste moleculare: QF-PCR – tehnica are ca bază reacția multiplex-PCR, prin care se realizează amplificarea a 17 markeri ADN, utilizând un sistem de marcarea fluorescentă. Permite detecția rapidă a anomaliilor numerice ale cromozomilor 13, 18, 21, X și Y cu o sensibilitate și specificitate de aproximativ 100%.

B. Anomaliile uterine reprezintă 2-3% dintre cauzele de infertilitate, dar leziunile intrauterine sunt mult mai frecvente la femeile infertile (40-50%), pentru toate aceste patologii relația de cauzalitate cu infertilitatea nefiind foarte clară.

Ecografia transvaginală – este absolut obligatorie pentru a evalua anatomia și morfologia pelvină. Tratamentul malformațiilor este unul chirurgical, iar cerclajul cervical trebuie aplicat numai în cazurile în care beneficiile depășesc cu mult riscurile (factor direct inductor al contracțiilor uterine).

Histerosalpingografia – examen radiologic al uterului și al trompelor lui Fallopio. Este, de asemenea, recomandată pentru diagnosticarea patologiei intrauterine (27).

Histeroscopia – examen care permite explorarea cavității uterine cu ajutorul unui histeroscop (tub dotat cu un sistem optic) și, eventual, tratarea leziunilor constatate. Reprezintă una dintre cele mai eficiente și puțin invazive metode de diagnostic în ceea ce privește patologia cavității uterine. Ea este recomandată de OMS doar dacă ecografia transvaginală sau histerosalpingografia indică un aspect patologic. În ultimii ani tot mai mulți practicieni recomandă histeroscopia ca metodă inițială de explorare a cavității uterine, din cauza frecvenței crescute a patologiei uterine la pacientele infertile. Acest fapt se datorează atât acurateții crescute a metodei, cât și miniaturizării echipamentului de histeroscopie, care permit efectuarea tehnicii în ambulator. Este cea mai eficientă investigație de diagnostic pentru investigarea anomaliilor uterine (28).

Laparoscopia – metodă chirurgicală de diagnostic ce utilizează un tub subțire, luminat, numit laparoscop, care este introdus în abdomen printr-o mică incizie la

nivelul peretelui abdominal, folosită pentru examinarea organelor abdominale sau genitale interne. Poate detecta endometrioza, iar în cazurile în care există anormalități, poate fi efectuată corecția chirurgicală în timpul aceleiași proceduri. Endometrioza poate fi tratată chirurgical, medical cu analoge GnRH sau prin combinarea celor două modalități.

C. Diagnosticarea defectelor trombofilice moștenite, deficiente de proteină C/S și antitrombina III, dozarea APTT, numărul de trombocite, precum și detectarea sindromului antifosfolipidic. Tratamentul nu este unul standardizat, doze mici de Aspirină (80 mg/zi) asociate cu heparină fracționată (Clexane sau Fraxiparine 20-40 mg/zi).

D. Evaluarea factorilor endocrini (TSH, anticorpi antitiroidieni, prolactină, progesteron, test de toleranță la glucoză) nu reprezintă un 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).

E. O metodă rapidă pentru evidențierea mycoplasmelor este examenul direct reprezentat de **detectia antigenelor** în produsul patologic prin tehnici imunologice: imunofluorescența directă, imunoprecipitare și reacții imunoenzimatică. Evi-

dențierea prezenței mycoplasmelor la nivel genital se realizează prin culturi pe medii speciale. Anticorpii specifici se detectează prin: imunofluorescență, ELISA și imunoblot.

Pentru evidențierea *C. trachomatis* se pot aplica tehnici de imunofluorescență directă care utilizează anticorpi monoclonali anti-*Chlamydia trachomatis*, marcați, pentru evidențierea corpusculilor elementari. Izolarea acestora se poate face pe culturi celulare (Mac Coy, HeLa, BHK-1) sau ou de găină embrionat. Pentru colorarea incluziilor chlamydiale poate fi utilizată metoda Giemsa sau colorația cu iod (Lugol). Cele mai sensibile metode de diagnostic pentru identificarea *C. trachomatis* sunt cele de biologie moleculară: hibridizare și PCR. Dintre metodele de diagnostic serologic, cel mai frecvent utilizate sunt: microimunofluorescența (MIF) și reacția de fixare a complementului (RFC). În cazul infecțiilor tractului genital inferior, valoarea diagnosticului serologic este mică. S-a afirmat că anticorpii locali de tip Ig A ar reprezenta un marker important pentru infecțiile acute cu *C. trachomatis*.

Metodele terapeutice depind de etiopatogenia avorturilor spontane și pot implica o combinație a celor două tratamente: chirurgical și medicamentos.

BIBLIOGRAFIE

1. **Petrozza, John C.** – Early Pregnancy Loss. *eMedicine*. WebMD. www.emedicine.com/med/topic3241.htm. Retrieved 12 January 2011
2. **Reyniak J.V.** – Immunology of infertility. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1981; 70:395-401
3. **Coulam C.B.** – Association between infertility and spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992; 27:128-129
4. **Eiben B., Bartels I., Bahr-Porch S., Goebel R.** – Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990; 47: 656-663
5. **Toner J.P. and Flood J.T.** – Fertility after the age of 40. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 1993; 20:261-272
6. **Turczynowicz S., Sharma P. and Davidson A.A.** – Paracentric inversion of chromosome 14 plus rare 9p variant in a couple with habitual spontaneous abortion. *Ann. Genet.*, 1992; 35:58-60
7. **Christiansen O.B., Mathiesen O., Lauritsen J.G. and Grunnet N.** – Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1990; 69:597-601
8. **Patton P.E. and Novy M.J.** – Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 1988; 6:217-234
9. **Ashton D., Amin H.K., Richart R.M. and Neuwirt R.S.** – The incidence of symptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet. Gynecol.*, 1988; 72: 28-30
10. **Stray-Pedersen B. and Stray-Pedersen S.** – Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 148:140-146
11. **Jones H.W. Jr.** – Uterine factors in repeated miscarriage. *Acta Eur. Fertil.*, 1992; 23: 271-274
12. **Rock J.A. and Schlaff W.D.** – The obstetric consequences of uterovaginal anomalies. *Fertil. Steril.*, 1985; 43:681-692
13. **Giacomucci E., Bulletti C., Polli V., Prefetto R.A. and Flamigni C.** – Immunologically mediated abortion (IMA). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1994; 49: 107-121
14. **Rai R., Backos M., Shlebak A., Regan L.** – Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*, 2002; p. 425-442
15. **Bop B. and Shoupe D.** – Luteal phase defects. *J. Reprod. Med.*, 1993; 38:348-356
16. **Norman R.J., McLoughlin J.W., MacLennan A.H. and De-Kretser D.M.** – Inhibin and relaxin concentrations in early singleton, multiple, and failing pregnancy: relationship to gonadotropin and steroid profiles. *Fertil. Steril.*, 1993; 59, 130-137
17. **Van Hooff M., Schoute E. and Schoemaker J.** – Hypersecretion of luteinizing hormone (LH) and ovarian steroids in women with recurrent abortion. *Hum. Reprod.*, 1993; 9: 179-180
18. **Regan L., Owen E. and Jacobs H.** – Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet*, 1990; 336:1141-1144
19. **Ando N., Gorai I., Hirabuki T. and Minaguchi H.** – Prolactin disorders in patients with habitual abortion. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1992; 44:650-656
20. **Cheng S.Y., Ling T.S. and Fu Q.H.** – *Ureaplasma urealyticum* infection in spontaneous abortion. *Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsai. Chih.*, 1994; 29:230-231
21. **Tadmor O.P., Shaia M., Chonkroun C., Barr I. and Diamant Y.Z.** – Pregnancy outcome in serologically indicated active chlamydia trachomatis infection. *Isr. J. Med. Sci.*, 1993, 29:280-284
22. **Quinn P.A., Petric M., Barkin M., Lie K.I., Shuber J. and Ryan E.** – Prevalence of antibodies to *Chlamydia trachomatis* in spontaneous abortion and infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987; 156:291-296

23. **Naessens A., Foulon W., Cammu H., Goossens A. and Lauwers S.** – Epidemiology and pathogenesis of *Ureaplasma urealyticum* in spontaneous abortion and early preterm labour. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1987; 66:513-516
24. **Harger J.H., Archer D.F. and Garver K.L.** – Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, 1983; 62:574-581
25. **Stray-Pedersen B. and Stray-Pedersen S.** – Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 148:140-146
26. **Orvieto R., Achiron A., Ben-Rafael Z. and Achiron R.** – Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortions caused by antiphospholipid antibodies. *Fertil. Steril.*, 1991; 56:1013-1020
27. **Raziel A., Arieli S., Bukovsky I., Caspi E. and Golan A.** – Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil. Steril.*, 1994; 62:1080-1082
28. **Friedler S., Margalioth E.J., Kafka I. and Yaffe H.** – Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy: a prospective study. *Hum. Reprod.*, 1993; 8:442-443