

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Est

ABORTIVITÀ RICORRENTE

E

OMOCISTEINA

Dott.ssa Antonella Liguori
Specialista in ginecologia ed ostetricia

ABORTO SPONTANEO

Perdita involontaria del prodotto del concepimento

- ▶ **ABORTO COMPLETO:** Espulsione completa del prodotto del concepimento
- ▶ **ABORTO INCOMPLETO:** Espulsione incompleta del materiale abortivo
- ▶ **ABORTO INTERNO:** Interruzione spontanea della gravidanza senza espulsione del prodotto del concepimento

ABORTO SPONTANEO

- ▶ **ABORTO PRECOCE** : nel caso di feto di età gestazionale fino a 13 w e 6 d
- ▶ **ABORTO TARDIVO**: nel caso di feto di età gestazionale tra 13 w e 6 d e 21 w e 6 d
- ▶ **MORTE FETALE ENDOUTERINA**: parto di un feto che non mostra segni di vita con un'età gestazionale di almeno 22 w, peso alla nascita di 500g o una lunghezza di 25 cm (OMS)
 - Legge 194/78: viene definito “nato morto“ il feto partorito senza segni di vita dopo il 180° giorno di amenorrea quindi dopo le 25 settimane e 6 giorni

POLLABORTIVITÀ


RCOG : «Perdita spontanea di tre o più gravidanze anche se non consecutive e non con lo stesso partner»

ESHRE : «Perdita spontanea di due o più gravidanze prima delle 24 settimane di gestazione»


RANZCOG : «Perdita di due o più gravidanze intrauterine prima della 20 settimana di gestazione (indipendentemente dalla visualizzazione o meno di un sacco gestazionale intrauterino e della consecutività degli aborti)»

POLLABORTIVITÀ: INCIDENZA

1 – 2 % delle donne se consideriamo aborti consecutivi prima della 20 settimana (Forder e Schust et al. 2009)



0,8 – 1,4% se si includono solo gli aborti confermati clinicamente e/o istologicamente (Larsen et al. 2013)



2– 3% se includiamo gravidanze biochimiche (Larsen et al. 2013)

DEFINIZIONE DI POLIABORTIVITÀ

«Perdita spontanea di due o più gravidanze consecutive del I (13 w e 6w) o II (21 w e 6d) trimestre con lo stesso partner»

Nel 50% dei casi di poliabortività non si riconosce una causa

FATTORI RISCHIO

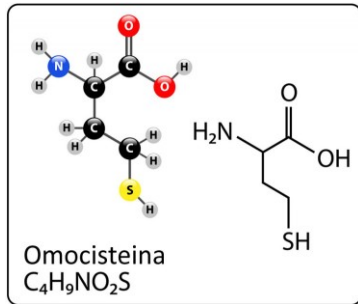
TABLE 1 Risk table epidemiological factors.

Risk factors	Association	Evidence level	Strength
Advancing maternal age	Increased risk of miscarriage	2++	B
Advancing paternal age	Increased risk of miscarriage, although not as markedly as with maternal age	2++	B
Number of previous miscarriages	Increased risk of subsequent miscarriage	2++	B
Previous live birth	No association with subsequent miscarriage risk	2+	C
Black ethnic background	Increased risk of miscarriage	2+	D
Consanguineous relationship	No increased risk of recurrent miscarriage	2-	D
Smoking	Increased risk of miscarriage	2+	D
Excess alcohol consumption *	Increased risk of miscarriage	2+	D
Excess caffeine consumption	Increased risk of miscarriage	2++	B
Women with BMI < 19 or BMI > 25 kg/m ²	Increased risk of recurrent miscarriage	2++	B
Environmental chemical exposure and dietary intake	There are limited studies examining this association and the effects of these need to be further investigated	2-	D

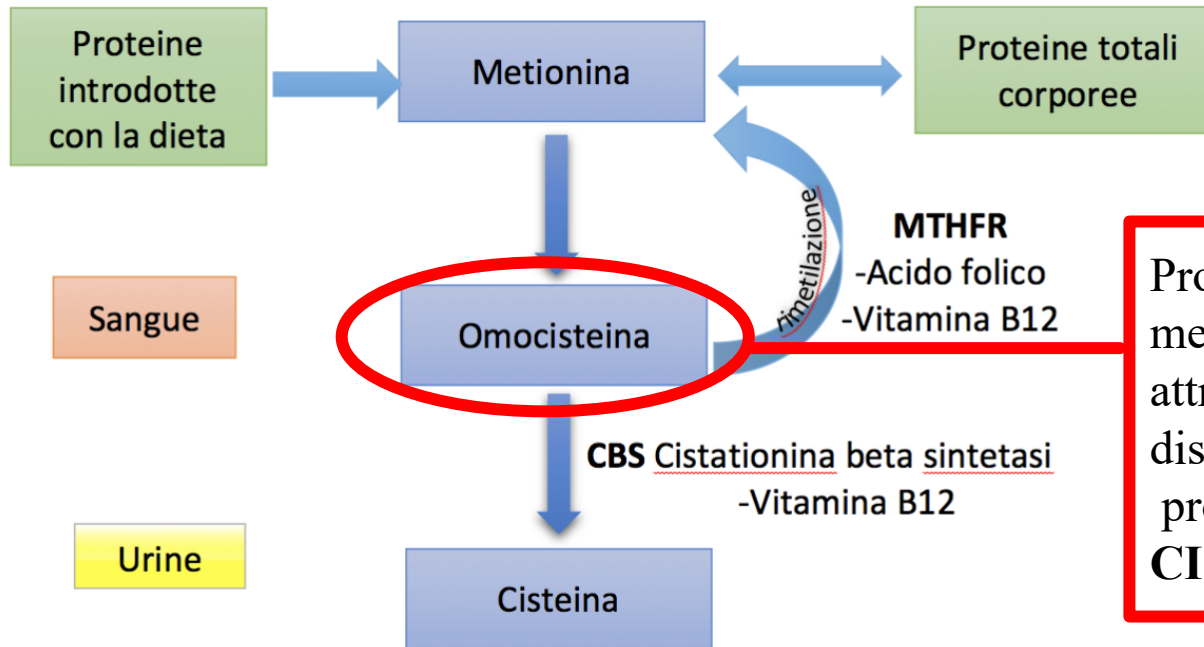
RCOG - Recurrent Miscarriage

*Alcool: > di 5 drink/week

POLIABORTIVITA' E OMOCISTEINA

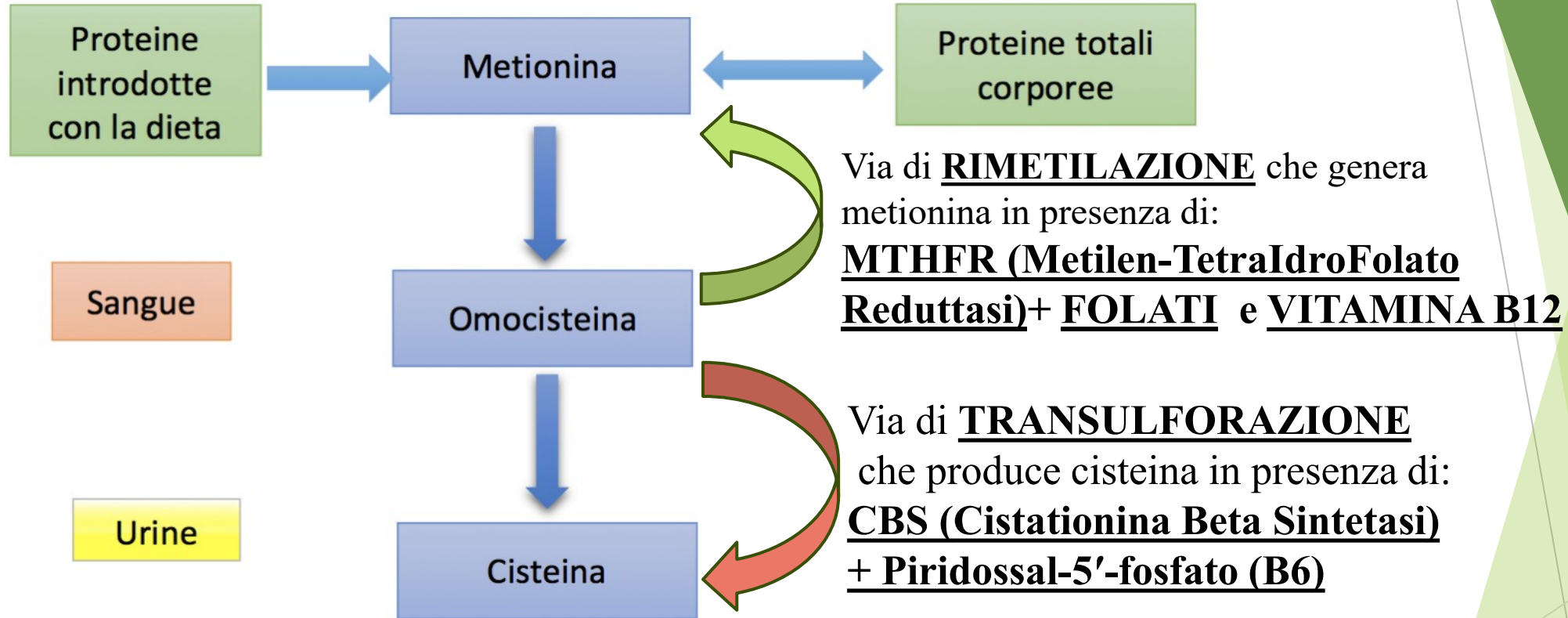


OMOCISTEINA: amminoacido solforato



Prodotto intermedio del metabolismo della metionina che attraverso due vie enzimatiche distinte può portare alla produzione di **METIONINA** o di **CISTEINA**

METABOLISMO DELL' OMOCISTEINA



The Association Between Serum Homocysteine Levels and Placenta-Mediated Complications: A Narrative Review

IPEROMOCISTEINEMIA

Condizione caratterizzata da ELEVATI livelli nel sangue di omocisteina > 15 μ mol/L

Cause Principali:

- **Carenze nutrizionali:** Basso apporto di vitamine del gruppo B (B6, B12 e soprattutto acido folico-B9) necessarie per metabolizzare l'omocisteina
- **Fattori genetici:** Mutazioni del gene MTHFR (C677T e A1298C) che generano un prodotto enzimatico con alterata capacità di convertire l'omocisteina in metionina
- **Stile di vita:** tabagismo, consumo eccessivo di caffè e alcol (che generano malassorbimento), sedentarietà.
- **Patologie e farmaci:** Ipotiroidismo, insufficienza renale e alcuni farmaci

IPEROMOCISTEINEMIA E GRAVIDANZA

L'IPEROMOCISTEINEMIA provoca danni a livello endoteliale perché:

- Aumenta lo stress ossidativo e stimola la produzione di RADICALI LIBERI.
- Attiva le metalloproteasi con alterazione della matrice extracellulare.
- Produce accumulo di collagene che porta alla fibrosi vascolare
- Riduce l'attività fibrinolitica
- Aumenta l'adesione delle piastrine provocando la formazione di microtrombi e ipossia tissutale

Alterato sviluppo dei villi coriali nelle fasi precoci della gravidanza o formazione trombi nelle fasi tardive

IPEROMOCISTEINEMIA E GRAVIDANZA

- ▶ Aborto spontaneo
- ▶ Restrizione della crescita intrauterina
- ▶ Preeclampsia
- ▶ Distacco intempestivo di placenta

Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: A meta-analysis

Aiguo Ren, M.D, Ph.D., and Juan Wang, M.D.

Institute of Reproductive and Child Health, Peking University Health Science Center, Beijing, China

As with all meta-analyses, there are limitations that are present in this analysis, which mainly relate to the lack of clinical homogeneity between the subjects in the included studies. Although our inclusion criteria ensured that the selected studies were broadly similar, it was not possible to eliminate all sources of heterogeneity. For instance, studies were inconsistent in defining “recurrent” pregnancy loss. Some studies included women with three or more pregnancy losses; some included women with two or more pregnancy losses. Further, the number of gestational weeks used in defining pregnancy loss was different among studies, ranging from 10 weeks to third trimester. In addition, although virtually all studies excluded women with “known” causes of recurrent pregnancy loss, the capacity to screen those causes and the techniques used to do the screening may differ. However, we consider it unlikely that these differences introduced significant bias into the analysis since the selection is not based on genotypes.

In conclusion, although we observed an overall 50% increase in the risk of URPL associated with the MTHFR C677T polymorphism, the association was only present in a Chinese population, not in other populations as a whole. Therefore, no conclusion on a causal relationship can be drawn from the available data.

IPEROMOCISTEINEMIA E GRAVIDANZA

Esher 2017 Recurrent Pregnancy Loss

Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation

MTHFR gene polymorphisms have historically been classified as a hereditary thrombophilia factor but the mutations are no longer considered for routine assessment of thrombosis risk ([Levin and Varga, 2016](#)).

Two mutations of the MTHFR gene have been studied. The 677C→T mutation results in a thermolabile variant of MTHFR that can cause mild to moderate hyperhomocysteinemia. An association between 677C→T MTHFR and RPL has been reported by some reviews ([Nelen et al., 2000](#), [Govindaiah et al., 2009](#), [Chen et al., 2016](#)), while others did not find evidence of an association ([Rey et al., 2003](#)). Although less well studied, no significant associations were found between other mutations of the MTHFR gene and RPL ([Hickey et al., 2013](#), [Chen et al., 2016](#)).

Recommendation

For women with RPL, we suggest not to screen for hereditary thrombophilia unless in the context of research, or in women with additional risk factors for thrombophilia.

Conditional ⊕⊕⊕○

Recurrent Miscarriage

Green-top Guideline No. 17

**Lesley Regan | Rajendra Rai | Sotirios Saravelos | Tin-Chiu Li | on behalf of the Royal
College of Obstetricians and Gynaecologists**

Systematic review and meta-analyses have not found a persistent association between recurrent and/or second trimester miscarriage and protein C deficiency, antithrombin deficiency and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation and therefore do not recommend testing.^{41,47,136} [*Evidence level 2++*]

POLLABORTIVITÀ SCREENING TEST

Table 1, Clinical Question 4: Screening tests

Investigations	Recommendation	Test	Evidence
Acquired thrombophilia: antiphospholipid Ab	Routinely recommended	Lupus anticoagulant (LA)	Strong
	Routinely recommended	Anti-cardiolipin antibodies (aCL) (IgG and IgM)	Strong
	Consider case-by-case	Anti-B2GPI	Very Low ^a
Imaging	Routinely recommended	3D ultrasound	Conditional
Thyroid screening	Routinely recommended	TSH, TPO antibodies, and thyroid function	Strong
Genetic factor	Consider case-by-case	Parental peripheral blood karyotyping ^e	Conditional
Male factor	Consider case-by-case	Sperm DNA fragmentation ^b	Low
Immunological	Consider case-by-case	ANA antibodies ^d	Low
	NOT routinely recommended	HLA, cytokine and NK cell	Strong
Inherited thrombophilia	NOT routinely recommended	Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, protein S deficiency ^c	Moderate
	NOT routinely recommended	Protein C, antithrombin deficiency and methylenetetrahydrofolate reductase deficiency	Strong
Others	NOT routinely recommended	PCOs, fasting insulin and fasting glucose	Strong
	NOT routinely recommended	Prolactin testing	Conditional
	NOT routinely recommended	Ovarian reserve testing	Strong
	NOT routinely recommended	Androgen testing	Strong
	NOT routinely recommended	Vitamin D	Strong
	NOT routinely recommended	Luteinising hormone	Strong
	NOT routinely recommended	Homocysteine plasma levels	Strong
<p>Recommendation: Routinely recommended: Should be recommended as part of routine testing for recurrent miscarriage. Consider case-by-case: Could be considered as part of testing for recurrent miscarriage, as appropriate. NOT routinely recommended: Should not be routinely recommended as part of testing for recurrent miscarriage.</p> <p>^a ESHRE GPP: could be considered; RCOG: can be used, within the appropriate audit or research context ^b Could be done if access to pregnancy tissue analysis not available ^c Could be considered for diagnostic purposes, limited evidence recommending lifestyle changes ^d Diagnostic purposes only ^e Should be only used in women with additional risk factors for thrombophilia or in the context of research</p>			

QUANDO ESEGUIRE EVENTUALMENTE L'ESAME DELL'OMOCISTEINA?

+

Fattore V di Leiden, Fattore II, Proteina S

► Per aborti del I trimestre se si è in presenza di fattori di rischio quali:

- storia personale di TEV (età < 50aa)
- familiare di I grado con anamnesi di trombofilia ad alto grado (deficit antitrombina III, omozigosi per fattore V di Leiden o Mutazione fattore II o con storia di TEV ad età < 50 aa)
- pregresse gravidanze ostetriche : MEF , ritardo di accrescimento intrauterino, preeclampsia , HELLP syndrome e distacco di placenta

► Aborti del II Trimestre (da 14w a 21w e 6 d)

POLLABORTIVITÀ SCREENING TEST

Table 1, Clinical Question 4: Screening tests

Investigations	Recommendation	Test	Evidence
Acquired thrombophilia: antiphospholipid Ab	Routinely recommended	Lupus anticoagulant (LA)	Strong
	Routinely recommended	Anti-cardiolipin antibodies (aCL) (IgG and IgM)	Strong
	Consider case-by-case	Anti-B2GPI	Very Low ^a
Imaging	Routinely recommended	3D ultrasound	Conditional
Thyroid screening	Routinely recommended	TSH, TPO antibodies, and thyroid function	Strong
Genetic factor	Consider case-by-case	Parental peripheral blood karyotyping ^e	Conditional
Male factor	Consider case-by-case	Sperm DNA fragmentation ^b	Low
Immunological	Consider case-by-case	ANA antibodies ^d	Low
	NOT routinely recommended	HLA, cytokine and NK cell	Strong
Inherited thrombophilia	NOT routinely recommended	Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, protein S deficiency ^c	Moderate
	NOT routinely recommended	Protein C, antithrombin deficiency and methylenetetrahydrofolate reductase deficiency	Strong
Others	NOT routinely recommended	PCOs, fasting insulin and fasting glucose	Strong
	NOT routinely recommended	Prolactin testing	Conditional
	NOT routinely recommended	Ovarian reserve testing	Strong
	NOT routinely recommended	Androgen testing	Strong
	NOT routinely recommended	Vitamin D	Strong
	NOT routinely recommended	Luteinising hormone	Strong
	NOT routinely recommended	Homocysteine plasma levels	Strong
<p>Recommendation: Routinely recommended: Should be recommended as part of routine testing for recurrent miscarriage. Consider case-by-case: Could be considered as part of testing for recurrent miscarriage, as appropriate. NOT routinely recommended: Should not be routinely recommended as part of testing for recurrent miscarriage.</p> <p>^a ESHRE GPP: could be considered; RCOG: can be used, within the appropriate audit or research context ^b Could be done if access to pregnancy tissue analysis not available ^c Could be considered for diagnostic purposes, limited evidence recommending lifestyle changes ^d Diagnostic purposes only ^e Should be only used in women with additional risk factors for thrombophilia or in the context of research</p>			

POLLABORTIVITÀ SCREENING TEST

Investigations	Recommendation	Test	Evidence
Acquired thrombophilia: antiphospholipid Ab	Routinely recommended	Lupus anticoagulant (LA)	Strong
	Routinely recommended	Anti-cardiolipin antibodies (aCL) (IgG and IgM)	Strong
	Consider case-by-case	Anti-B2GPI	Very Low ^a

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS):

Condizione autoimmune caratterizzata da eventi trombotici e/o complicanze ostetriche.

Recurrent Miscarriage Ranzcog 2025

POLLABORTIVITÀ SCREENING TEST

APS: DIAGNOSI

Diagnosi con 1 criterio di laboratorio + 1 criterio clinico

Criterio di laboratorio:

-LA positivi o/e IgG o IgM Anti -Cardiolipina o/e IgG o IgM Anti-Beta 2- glicoproteina I
(confermati in 2 occasioni a distanza di 12 settimane, per distinguerli da una positività laboratoristica transitoria dovuta ad esempio ad infezioni)

Criteri clinici:

Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi in qualsiasi distretto corporeo o/e

≥ 1 aborti dopo 10w

≥ 1 parto prematuro prima della 34 w per preeclampsia grave, eclampsia o insufficienza placentare

≥ 3 aborti spontanei consecutivi prima della 10 w (esclusi fattori genetici, anatomici o ormonali)

POLIABORTIVITÀ SCREENING TEST

SCREENING TEST : Ipotiroidismo

Investigations	Recommendation	Test	Evidence
Thyroid screening	Routinely recommended	TSH, TPO antibodies, and thyroid function	Strong

Thyroid disorder	Suggested management
Overt hypothyroidism (raised TSH, low T4)	<ul style="list-style-type: none">• Treatment <u>strongly recommended</u> prior to pregnancy• Titrate levothyroxine dose to TSH level• Treatment with levothyroxine improved miscarriage rate
Subclinical hypothyroidism (raised TSH, normal T4)	<ul style="list-style-type: none">• Insufficient evidence to recommend treatment with levothyroxine• No evidence of benefit that treatment improves live birth rate (very low certainty)• If not treated, check TSH in early pregnancy (7-9 weeks) and monitor as indicated
Antibody positive euthyroid	<ul style="list-style-type: none">• Treatment with levothyroxine is <u>not recommended</u> for women with recurrent miscarriage with TSH \leq 2.5 mIU/L and who have tested positive for TPOAb+• If not treated, check TSH in early pregnancy (7-9 weeks) and monitor as indicated

POLIABORTIVITÀ SCREENING TEST

Investigations	Recommendation	Test	Evidence
Imaging	Routinely recommended	3D ultrasound	Conditional

Anomalie	Aborto I trimestre	Aborto II trimestre
Setto uterino	SI	SI
Mioma sottomucoso	NO	PROBABILE
Intramurale/ sottosieroso	NO	PROBABILE
Polipo endometriale	NO	NO
Utero arcuato	NO	SI
Didelfo	NO	NO
Unicorne	NO	NO
Bicorne	SI	SI
Aderenze uterine (dovute a pregressi curettage) + spessore endometriale inferiore a 5mm	SI	SI

Eseguire ecografia transvaginale 3D

RCOG - Recurrent Miscarriage



TAKE THE MESSAGE:

- Non bisogna eseguire il dosaggio dell'omocisteina **di routine** nella poliabortività
- **Donne in età fertile**, che prevedano o non escludano una gravidanza dovrebbero assumere una **quantità di 0,4 mg/die di acido folico a partire almeno da 1 mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza (periodo periconcezionale)**
- **Folato attivo in donne** con riduzione dell'assorbimento di acido folico, e/o aumento del fabbisogno, o con alcune specifiche varianti di geni coinvolti nel metabolismo dei folati (metilene-tetraidrofolato-reduttasi, recettore dei folati).

IPEROMOCISTEINEMIA E CONTRACCEZIONE



Raccomandazioni

- È raccomandata una attenta anamnesi familiare e personale per la individuazione di fattori di rischio tromboembolico.
- La contraccezione con solo progestinico non aumenta significativamente il rischio tromboembolico di base di ciascuna donna.
- Non sono raccomandati test di screening per la valutazione della coagulazione del sangue, né test genetici di trombofilia prima della prescrizione dei COC.
- La familiarità (parenti di primo grado con episodio tromboembolico prima dei 50 anni) è una controindicazione all'utilizzo dei COC; in assenza di altre motivazioni specifiche, non vi è indicazione alla esecuzione di test genetici in queste donne.
- La presenza di polimorfismi dei fattori della coagulazione è controindicazione alla COC; non alla POP.

Alcune condizioni acquisite determinano inoltre uno stato trombofilico (LAC, anticorpi antifosfolipidi, fattore VIII, iperomocisteinemia). Il rischio connesso a tali fattori è variabile, maggiore per i primeti e minore per l'iperomocisteinemia.¹

In particolare la positività per anticorpi antifosfolipidi richiede una valutazione con stratificazione di rischio (persistenza, titolo, tripla positività) prima della prescrizione di contraccettivi ormonali, anche se con solo progestinico.³

Possibili alternative valide in questo gruppo di donne a rischio potrebbero essere: IUS-LNG, IUD-Cu.^{9,13}

GRAZIE!