Szanowni Państwo!

poniżej zamieszczamy pracę poglądową dotyczącą poronień samoistnych, które były tematem testu poprzedniego wydania *Przeglądu Menopauzalnego*.
Bieżący numer zawiera pytania, obejmujące swoim zakresem problem zespołu policystycznych jajników.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

Poronienia samoistne

Abortus spontaneous

Grzegorz Jakiel, Dorota Robak-Chołubek, Joanna Tkaczuk-Włach

Przegląd Menopauzalny 2006; 3: 191–194

Za poronienie samoistne uważa się zakończenie ciąży poniżej 22. tyg., lub biorąc pod uwagę kryterium wagi płodu – poniżej 500 g [1].

O poronieniach nawykowych w danym układzie partnerskim mówi się wtedy, gdy doszło do więcej niż dwóch poronień po sobie następujących [2].

Niektórzy autorzy wyróżniają wśród poronień nawracających – pierwotne i wtórne. O pierwotnych mówi się wtedy, kiedy dana para utraciła wszystkie dotychczasowe ciąże. W przypadku wtórnych poronień nawracających mamy do czynienia z sytuacją, kiedy partnerzy mają za sobą udaną ciążę, niezależnie od liczby ciąż utraconych [3].

Epidemiologia

Częstość poronień ocenia się na ok. 15%, w tym poronienia nawykowe stanowią ok. 1–2% [4].

Większość ciąż ulega poronieniu jeszcze w okresie przedimplantacyjnym [2, 5].

Etiopatogeneza

Wśród powodów strat ciąż wymienia się wiele podobnych czynników, jednak ich udział w etiopatogenezie poronień sporadycznych czy nawracających jest różny. Pozostaje jeszcze duża grupa, bo ok. 30% poronień o niewyjaśnionej etiologii, tzw. poronienia idiopatyczne [2, 3].

Zaburzenia genetyczne należą do najczęstszych przyczyn poronień sporadycznych. Anomalie chromosomowe u płodu są przyczyną niepowodzeń ok. 50% w I trymestrze ciąży [5, 6]. Większość z nich to anomalie liczbowe – 86%, mały procent – ok. 6% stanowią anomalie strukturalne chromosomów i inne mechanizmy genetyczne, jak np. mozaicyzm – 8%.

Anomalie liczbowe można podzielić na aneuploidie (trisomie i monosomie) oraz poliploidie. Z aneuploidii najczęściej występuje trisomia (52%), następnie poliploidia – 21%, oraz monosomia X – 13% [6].

Anomalie strukturalne dzielone są na delecje, translokacje, inwersje oraz duplikacje – ale jedynie translokacje i inwersje mają znaczenie w patogenezie poronień, zwłaszcza nawracających [6,7].

Należy zauważyć, że częstość nieprawidłowości chromosomalnych spada wraz ze wzrostem częstości poronień, a nieprawidłowy kariotyp poronionego płodu jest dobrą prognozą dla kolejnej ciąży [5].

Duży procent przyczyn poronień nawracających, obok immunologicznych, stanowią zaburzenia anatomiczne zarówno wrodzone, jak i nabyte, tj. wady rozwojowe macicy, zrosty wewnątrzmaciczne, mięśniaki podśluzówkowe, polipy endometrialne itd. [1]. Za najczęstszą wrodzoną anomalię macicy uważana jest macica przegrodzona – do 55% wszystkich anomalii [1, 8].

Wady anatomiczne, szczególnie przegrody macicy, odpowiadają zarówno za wczesne utraty ciąż – poniżej 13. tyg. oraz tzw. późne poronienia między 14. a 20. tyg. [9]. Mogą one także mieć związek z większą częstością występowania porodów przedwczesnych, czy niepłodności w tej grupie pacjentek [1, 9].

Nie do końca jasny pozostaje patomechanizm, w jaki przegroda macicy może przyczyniać się do utraty ciąży. Zazwyczaj mówi się o gorszym ukrwieniu okolicy przegrody oraz zniekształcaniu przez nią jamy macicy, co uniemożliwia prawidłowy rozwój jaja płodowego [1].

Niewydolność lutealnej fazy cyklu i niewydolność ciałka żółtego uznaje się za jedną z najczęstszych przyczyn hormonalnych nawracających strat ciąż [3]. PTG nie zaleca jednak jako obowiązkowej oceny stężenia progesteronu w II fazie cyklu, jak też mikroskopowego badania błony śluzowej macicy u kobiet z poronieniami nawracającymi [10].

Związki hiperprolaktynemii z poronieniami nawracającymi uważa się wciąż za mało jednoznaczne [10].

Czynniki infekcyjne kojarzą się częściej z poronieniami sporadycznymi, jednak mogą też mieć swój udział w poronieniach nawracających. Jednak obligatoryjny skryning w kierunku toksoplazmozy, różyczki, cytomegalowirusa czy opryszczki wg rekomendacji PTG nie jest w tych przypadkach zalecany [3, 10].

W literaturze przedmiotu istnieją doniesienia wiążące wpływ picia alkoholu, zwiększonej ilości kofeiny w diecie, palenia papierosów, zanieczyszczeń środowiska, np. ekspozycji na ołów, rtęć, promieniowanie jonizujące, na zwiększone ryzyko poronienia spontanicznego [11, 12]. Należy również wspomnieć o sugerowanym negatywnym wpływie stresu i obniżonego stężenia cynku [13–15].

Rozpatrując przyczyny poronień należy wspomnieć o wpływie wieku matki. Strata płodu jest znamiennie częstsza u kobiet po 35. roku życia, niezależnie od historii ich poprzednich ciąż. W badaniach wykazano, że ryzyko spontanicznej straty ciąży u kobiety w wieku 20–24 lat wynosi 8,9%, natomiast u kobiety w wieku 45 lat i powyżej sięga ono ok. 75%. Ponadto ustalono, że zaawansowany wiek matki był znaczącym czynnikiem ryzyka poronienia samoistnego, niezależnie od liczby poprzednich poronień, porodów, czy przebiegu miesiączek. Wzrasta również u tych kobiet ryzyko ciąży pozamacicznej oraz zgonu płodu [16].

W dyskusji na temat związku poronień z wiekiem matki na pierwszy plan wysuwa się argument nie tyle gorszej funkcji endometrium, ale znamiennie obniżonej jakości komórek jajowych. Coraz częściej zwraca się również uwagę na wpływ wieku ojca na wzrost ryzyka poronienia, zwłaszcza w sytuacji gdy obydwoje rodzice mają 40 i więcej lat [17].

Każda przewlekła choroba matki – nerek, wątroby, otyłość, zaburzenia czynności tarczycy, cukrzyca mogą również przyczyniać się do powikłań ciąży, w tym także poronień [3].

Czynniki immunologiczne są obecnie wymieniane wśród najczęstszych powodów nawracających strat ciąż, przy czy większość z nich stanowią zaburzenia o charakterze alloimmunologicznym, w mniejszym stopniu autoimmunologiczne. Te ostanie charakteryzują się występowaniem określonych autoprzeciwciał, jednak dokładny mechanizm ich udziału w patofizjologii poronień nie jest do końca poznany.

Najczęściej w tej grupie przeciwciał mowa jest o przeciwciałach antyfosfolipidowych. Należą one do klasy zarówno IgG, IgM, ale również – chociaż rzadko – IgA [18, 19].

Znaczna przewaga przeciwciał antykardiolipinowych występuje w przypadkach strat ciąż w okresie I trymestru [18].

Zespół antyfosfolipidowy, nazywany często trombofilią nabytą, to autoimmunologiczna choroba, manifestująca się zaburzeniami krzepnięcia czy incydentami położniczymi oraz obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych [20]. Przez incydenty położnicze rozumie się m.in. nawracające poronienia ciąż wczesnych, zgon płodu, preeklampsję, czy IUGR [19, 21].

Za kryteria laboratoryjne uważa się potwierdzenie obecności przeciwciał antykardiolipinowych (ACA) oraz przeciwciał toczniowych w osoczu (LA). Dla zdefiniowania zespołu antyfosfolipidowego należy potwierdzić współistnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego oraz laboratoryjnego [20].

Mimo że obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdza się u ok. 5% ogólnej populacji w wieku reprodukcyjnym, to wśród kobiet z poronieniami nawracającymi są one obecne u ok. 15–17% pacjentek [10, 21].

Bezpośrednie hamowanie inwazji trofoblastu we wczesnej ciąży oraz zaburzenia o charakterze zakrzepicy w naczyniach maciczno-łożyskowych w późniejszych ciążach uważa się powszechnie za główne mechanizmy działania przeciwciał antyfosfolipidowych [22, 21].

Zaburzenia alloimmunologiczne powodują poronienia nawracające, mieszczące się najczęściej w grupie szeroko pojętych poronień idiopatycznych. Ma to związek z ich dużym rozpowszechnieniem, przy jednocześnie niejasnym patomechanizmie i braku wiarygodnych testów laboratoryjnych, potwierdzających to podłoże zaburzeń [3].

Obok trombofilii nabytych, istnieje spora grupa tzw. trombofilii wrodzonych, których związek z poronieniami nawracającymi jest niezaprzeczalny. Opisuje się w grupie kobiet z trombofilią wrodzoną nasilenie produkcji tromboksanu między 4. a 7. tyg. ciąży, natomiast między 8. a 11. tyg. znamiennie niższy poziom prostacyklin w porównaniu do kobiet bez poronień [23].

Do najczęstszych trombofilii wrodzonych należą mutacja czynnika V typu Leiden (G1691A), mutacja genu protrombiny 20210A (G20210A) oraz hiperhomocysteinemia (MTHFR C677T) [24, 25].

Diagnostyka

Kliniczna manifestacja poronienia najczęściej obejmuje dolegliwości bólowe podbrzusza, często również okolicy krzyżowej oraz różnie nasilone krwawienie lub plamienie z macicy [26].

W niektórych niejasnych klinicznie przypadkach znaczenie mają również oznaczenia biochemiczne, tj. beta-hCG czy progesteronu [26].

W obecnej diagnostyce poronienia zagrażającego USG jest narzędziem niezastąpionym. Zdarza się, że obraz badania ultrasonograficznego nie jest w pełni jednoznaczny, jednak pewne wykładniki mogą sugerować poronienie zagrażające. Należą do nich m.in. pęcherzyk ciążowy o nieregularnych zarysach, nisko usadowiony [27, 26].

Według obowiązujących rekomendacji PTG, jedynie potwierdzenie w badaniu USG rozwijającego się prawidłowo zarodka lub płodu jest czynnikiem kwalifikującym do leczenia w przypadku poronienia zagrażającego [10].

Przyjmuje się, że prawidłowo rozwijające się zarodki powinny mieć tętno powyżej 85 uderzeń na minutę w 6.–7. tyg. ciąży. Tętno zarodka poniżej wymienianej wartości uważa się za istotny wskaźnik zagrożenia poronieniem i wymaga dalszej diagnostyki w niedługim czasie [27, 26].

Badanie ultrasonograficzne pozostaje ważnym narzędziem diagnostyki również w przypadku poronień nawracających. Ze względu na częstość występujących w tej grupie pacjentek wad macicy, badanie to uważane jest za klasyfikujące do ewentualnej dalszej histerosalipingografii, czy późniejszej histeroskopii lub laparoskopii [1, 10, 28]. W przypadkach wielu wad anatomicznych macicy histeroskopowa metroplastyka znacznie zwiększa szansę na ciążę i jej donoszenia [1].

Mimo obowiązującej definicji WHO, wg której o poronieniu nawracającym mówi się dopiero po 3 kolejno następujących po sobie stratach ciąż, obowiązujące rekomendacje PTG uznają postępowanie, w którym już po 2 poronieniach można wszcząć bardziej zaawansowane poszukiwania powodu tych zdarzeń [10].

Wśród badań genetycznych koniecznym jest badanie kariotypu obojga rodziców, ewentualne badanie cytogenetyczne poronionego zarodka lub kosmówki czy konsultacja genetyczna pozwalająca na określenie rokowania co do kolejnej ciąży [6].

Do potwierdzenia laboratoryjnego zespołu antyfosfolipidowego konieczne są 2 pozytywne wyniki testów dla antykoagulantu tocznia lub przeciwciał antykardiolipinowych, uzyskane w odstępie 6 tyg. Za potwierdzające diagnozę uważa się miana średnie i wysokie [10, 21].

W przypadkach uzasadnionych można proponować poszerzenie diagnostyki o test limfocytotoksyczny czy ocenę antygenów HLA klasy I i II u obojga rodziców [3, 10]. Diagnozując pacjentkę z poronieniami nawracającymi nie należy również zapominać o wywiadzie w kierunku trombofilii.

Leczenie

W leczeniu farmakologicznym, postępowaniem powszechnym jest stosowanie pochodnych progesteronu, zarówno zapobiegawczo w poronieniach nawracających u pacjentek z niedomogą lutealną, jak też w sytuacji poronienia zagrażającego [29].

Inne środki farmakologiczne stosowane w zagrażającym poronieniu to leki rozkurczające mięsień macicy, uspokajające, przeciwbólowe [10, 26].

Postępowanie w poronieniu w toku lub zagrażającym cechuje postawa wyczekująca lub działanie zabiegowe uzależnione od klinicznej manifestacji objawów, wyniku badania ginekologicznego uzupełnianego najczęściej USG dopochwowym oraz wieku utraconej ciąży. Działanie zabiegowe usprawiedliwione jest m.in. w przypadku potwierdzenia pustego jaja płodowego, poronienia zatrzymanego, dużego krwawienia.

Istotną kwestią jest postępowanie po poronieniu, które powinno obejmować nie tylko weryfikację w postaci badania histopatologicznego, ale również zapobieganie możliwym negatywnym następstwom psychologicznym u obojga partnerów [10, 13].

U pacjentek ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym uznaną powszechnie praktyką kliniczną jest wdrożenie leczenia małymi dawkami aspiryny i heparyny, zarówno w okresie przedkoncepcyjnym, jak i przez cały okres ciąży. Podobny schemat terapii stosuje się w przypadku trombofilii wrodzonych, ze względu na podobny patomechanizm zaburzeń [23]. Według licznych badań takie postępowanie jest wysoce uzasadnione, ponieważ redukuje straty ciąż o ok. 54% [30]. Aspiryna hamuje aktywność cyklooksygenazy w płytkach krwi, natomiast działanie heparyny opiera się na jej działaniu przeciwzakrzepowym. Heparyna, w przeciwieństwie do aspiryny, jako duża cząsteczka nie przechodzi przez łożysko [3].

Miejsce immunoterapii zarówno czynnej, jak i biernej w zapobieganiu utratom ciąż u pacjentek z nawrotowymi poronieniami nie jest jednoznaczne. Metoda ta ma zarówno gorących zwolenników, jak i zagorzałych przeciwników. Podsumowanie kilkunastu randomizowanych badań wskazuje jednak na brak wymiernych skutków takiej terapii w postaci obniżenia ryzyka poronienia w kolejnych ciążach [31].

U kobiet z poronieniami nawracającymi nie jest przesadą szybkie, w zasadzie od chwili potwierdzenia ciąży, kierowanie na zwolnienia lekarskie w celu uniknięcia niepotrzebnych sytuacji stresowych oraz uregulowania trybu życia.

Częstym zarzutem wobec lekarzy prowadzących pacjentki, które doświadczają straty ciąży, jest brak zwrócenia uwagi na stronę psychiczną tego smutnego wydarzenia. Udziałem obojga rodziców zarówno kobiety, jak i mężczyzny, jest uczucie żalu, poszukiwanie przyczyn straty ciąży, lęk czy depresja [3, 13, 16]. Opisywano również samobójstwa w tej grupie pacjentek [13], stąd uzasadniona potrzeba zwrócenia dodatkowo uwagi na kondycję psychiczną kobiety i jej partnera. Ewentualne wsparcie psychologiczne czy psychofarmakologiczne może znacząco zredukować negatywne psychiczne następstwa utraty ciąży [3, 13].

Piśmiennictwo

1. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 25-32.
2. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. Hum Reprod Update 1996; 2: 271-93.
3. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. Arch Gynecol Obstet 2005; 272: 95-108.
4. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss. Precis, An Update in Obstetrics and Gynecology. 2nd ed. Washington, DC: American College of Obstetrics and Gynecology; 2002: 151-61.
5. Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte A, et al. Research methodology and epidemiology of relevance in recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 5-16.
6. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 855-65.
7. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5: 519-28.
8. Troiano RN. Magnetic resonance imaging of müllerian duct anomalies of the uterus. Top Magn Reson Imaging 2003; 14: 262-79.
9. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of cogenital Mullerian anomalies. Hum Reprod 1997; 12: 2277-81.
10. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu *in vitro*. Prz Menopauz 2004; 6: 8-12.
11. Harlap S, Shiono PH. Alkohol, smoking, and incidence of spontaneous abortion in the first and second trimester. Lancet 1980; 2: 173-76.
12. Polifika JE, Fridman JM. Enviromental toxins and recurrent pregnancy loss. Infertil Reprod Med Clin North Am 1991; 2: 175-213.
13. Bagchi D, Friedman T. Psychological aspects of spontaneous and recurrent abortion. Curr Obstet Gynaecol 1999; 9: 19-22.
14. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, et al. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. Hum Reprod 2002; 17: 2580-4.
15. Koçak İ, Aksoy E, Üstün C. Recurrent spontaneous abortion and selenium deficiency. Int J Gynecol Obstet 1999; 65: 79-80.
16. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320: 1708-12.
17. de la Rochebrohard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. Hum Reprod 2002; 17: 1649-56.
18. Malinowski A, Zeman K, Wilczyński J, et al. Immunologic characteristics of women with reccurent spontaneous abortion of unknown etiology II. Characterization of humoral immunology. Gin Pol 1997; 68: 240-47.
19. Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al. Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril 2003; 80: 1276-78.
20. Willson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-11.
21. Serena W, Stephenson MS. Obstetrical antiphospholipid syndrome. Semin Reprod Med 2006; 24: 40-53.
22. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant. Am J Obstst Gynecol 1982; 142: 829-34.
23. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 54-63.
24. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Arch Intern Med 2004; 164: 558-63.
25. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; 361: 901-8.
26. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarrriage: evaluation and management. Clinical review. BMJ 2004; 329: 152-5.
27. Fleischer AC. Ultrasonografia w ginekologii i położnictwie. Tłum. i red. naukowa wyd. polskiego Dubiel M i Kocyłowski R. Wyd Lek PZWL Warszawa 2005: 161-99.
28. Römer T. Post-abortion-hysteroscopy – a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994; 57: 171-3.
29. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. Prz Menopauz 2004; 6: 15-7.
30. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD002859.
31. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD000112.

Prawidłowe odpowiedzi
Testowego programu edukacyjnego dotyczącego poronień samoistnych
zamieszczonego w nr 2/2006 *Przeglądu Menopauzalnego*

1d; 2a; 3c; 4d; 5d; 6d; 7d; 8c; 9d; 10d; 11b; 12d; 13d; 14d; 15c