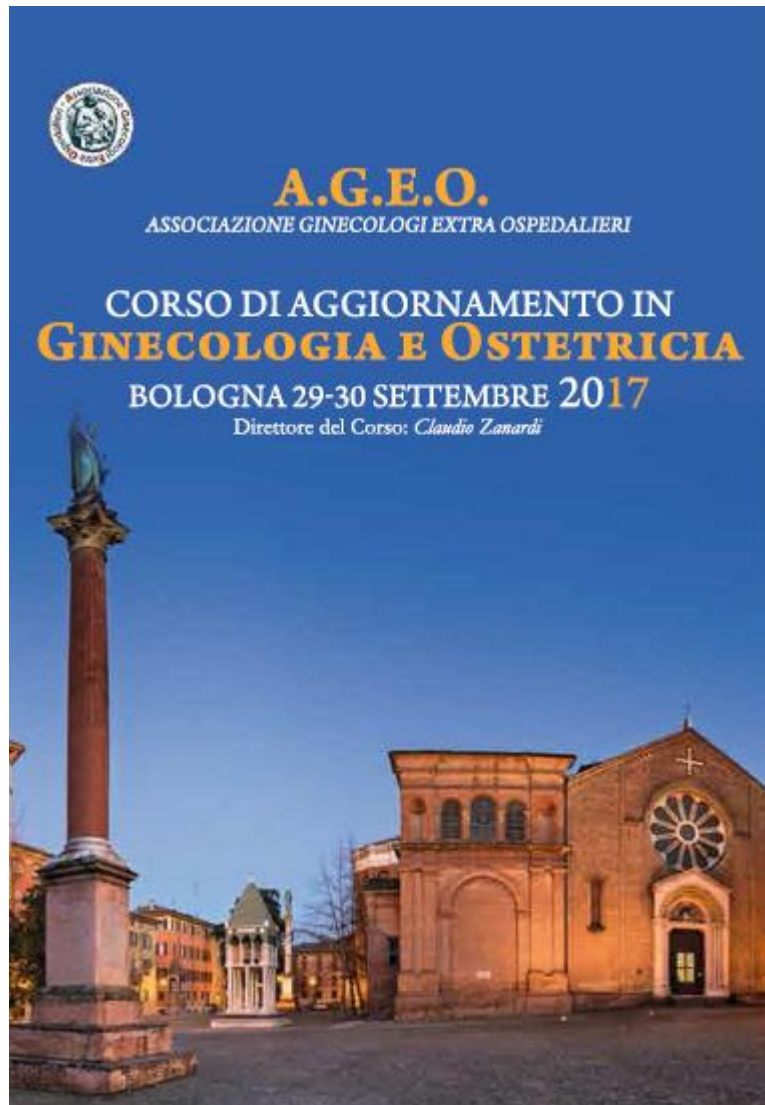


Protocolli di prevenzione dell'aborto ripetuto



Prof.ssa Nicoletta Di Simone

Polo Scienze per la Salute della Donna e del Bambino,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

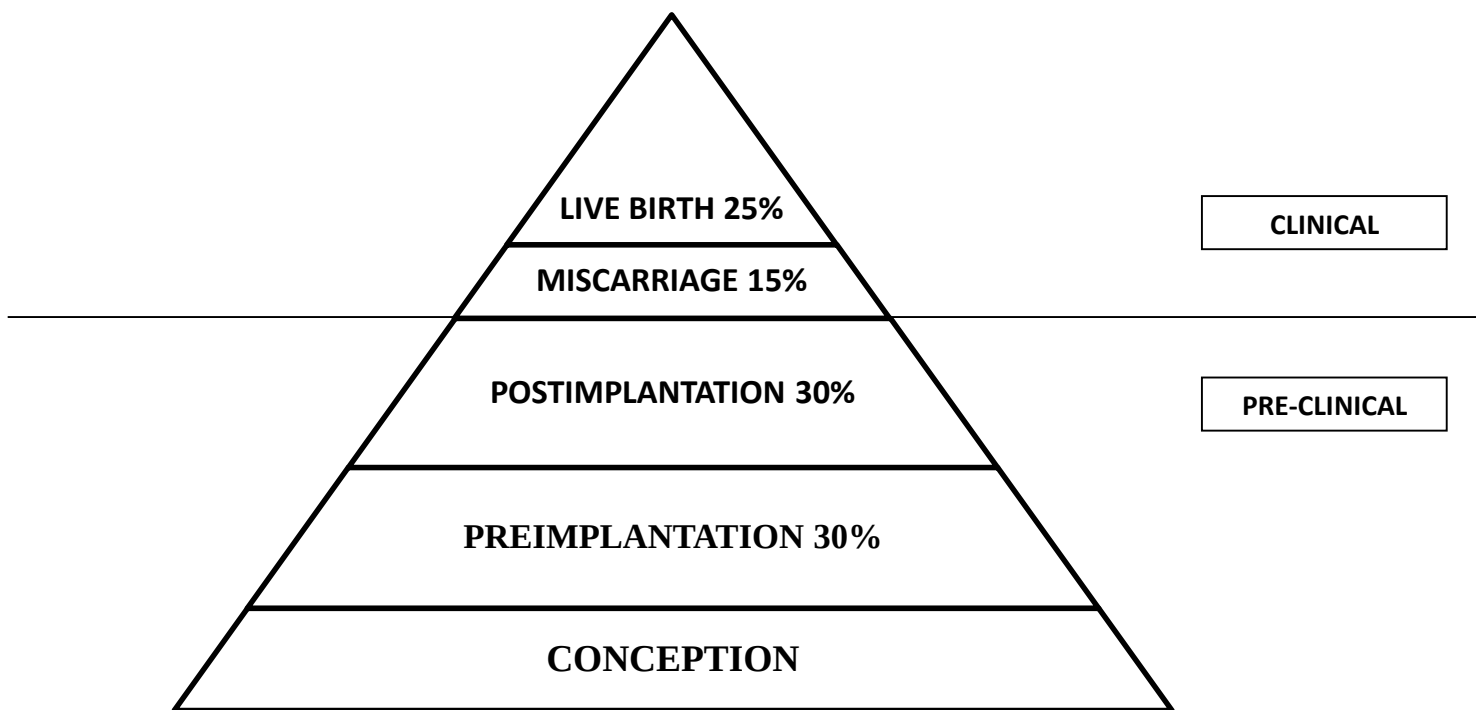
Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

L'aborto spontaneo complica il 15-20% delle gravidanze clinicamente note.

“ The pregnancy-loss iceberg”



Larsen et al., *New insights into mechanisms behind miscarriage*, BMC Medicine 2013

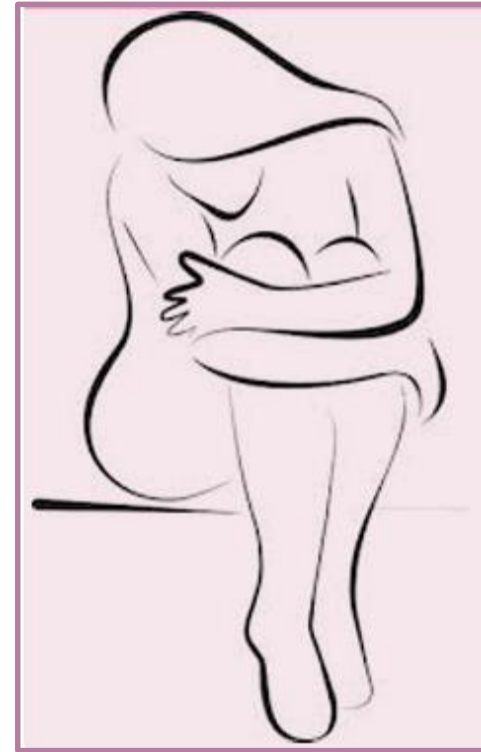
L' 80% degli aborti spontanei si verifica nelle prime 12 settimane di gestazione

ABORTO RIPETUTO:

Quando nella storia ostetrica di una donna, si verificano due episodi consecutivi di aborto entro la 20^{esima} settimana di gravidanza.

ABORTO RICORRENTE:

E' definito come la presenza di tre o più episodi consecutivi di aborto spontaneo.



Attualmente, si parla genericamente di **poliabortività** e si attua uno screening in tal senso a partire dal secondo episodio consecutivo di aborto.

Quando è indicato iniziare lo screening diagnostico nelle coppie con ASR

Aborto spontaneo interessa il 20% delle gravidanze

L'aborto spontaneo ricorrente si verifica nel 2-5% delle pazienti in età riproduttiva.

Rischio di ricorrenza:

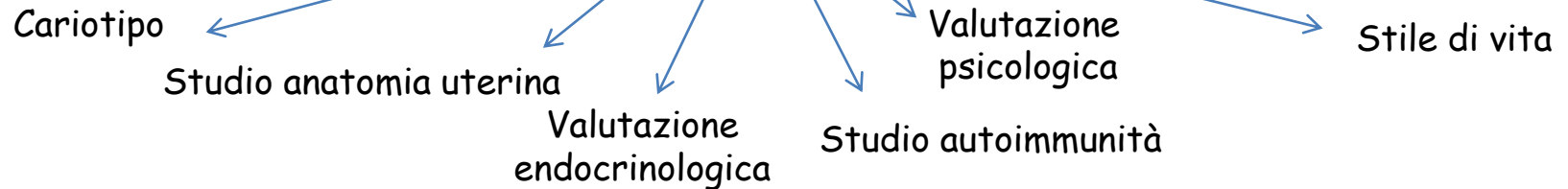
dopo 2 aborti spontanei → 24-29%

dopo ≥ 3 aborti spontanei → 31-33%

Età materna



Work-up diagnostico per l'ASR



Diagnosi e gestione delle pazienti con AR	
Cause	Valutazione diagnostica
Genetiche	Cariotipo Cariotipo dei prodotti del concepimento
Anatomiche	Isteroscopia Isterosalpingografia Sonoisterografia Ecografia TV 3D
Endocrinologiche	Progesterone a metà fase luteale TSH Prolattina Emoglobina A _{1c} /OGTT
Immunologiche	LES, tiroiditi,
Trombofilie	Fattore V Leiden, LAC, ACA, anti-beta2, prot C ed S, ATIII, fattore II e VIII, anti-PT, APS
Iatrogene/ambientali	Fumo, alcol, obesità, esposizione ambientale

Screening delle anomalie cromosomiche

Circa il 60% degli aborti spontanei, soprattutto nel I trimestre, sono causati da un'anomalia cromosomica sbilanciata, che insorge più spesso de novo. La diagnosi causale ha rilevanza per:
Valutazione del rischio di ricorrenza in gravidanze successive

Coppia:

- Anomalie cromosomiche parentali

3-5% delle coppie con ASR vs 0,7% della popolazione generale
Traslocazioni bilanciate/inversioni

- Studio FISH della lunghezza dei Telomeri in entrambi i partner

“una ridotta lunghezza dei telomeri in entrambi i partner sembra svolgere un ruolo nell'aborto ricorrente idiopatico”
Thilagavathi J et al, J Assist Reprod Genet. 2013

Prodotto del concepimento:

- Esame cromosomico standard

per l'eventuale diagnosi di traslocazione bilanciata, di mosaicismo a percentuale < 20% e di marcatori eterocromatici

- Analisi citogenetico-molecolare → array-CGH a risoluzione di 75-100 kb.

1) migliore risoluzione, in particolare di 75-100 kb, in confronto alla risoluzione dell'esame cromosomico standard, di oltre 10 Mb;

2) indipendenza dall'ottenimento di cellule in divisione cellulare.

Con tale tecnica vengono diagnosticate anomalie cromosomiche quantitative (delezioni\ duplicazioni), sia telomeriche sia interstiziali, da una grandezza minima di 75-100 kb in poi, incluse quindi le trisomie complete degli autosomi. Non possono essere diagnosticate le traslocazioni bilanciate ne' gli stati di mosaicismo a bassa percentuale di cellule aneuploidi (< 20%).

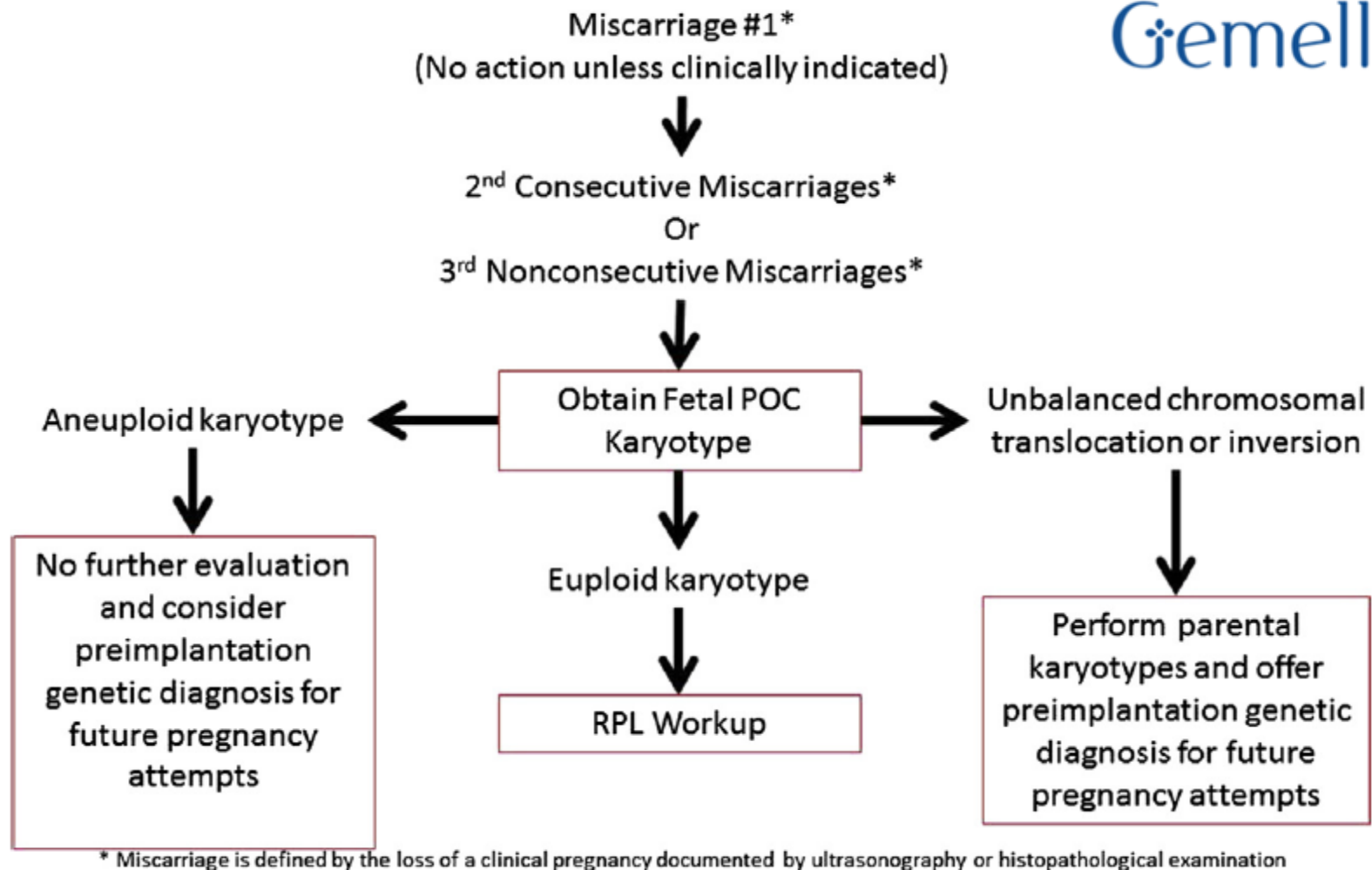


Fig. 1. Initial evaluation for early RPL. An algorithm for the initial evaluation of early RPL. Arrows are provided that guide the reader through various outcomes possible during the RPL evaluation and appropriate next steps in diagnostic management. (From Brezina PR, Kutteh WH. Recurrent early pregnancy loss. In: Falcone T, Hurd W, editors. Clinical reproductive medicine and surgery: a practical guide. 2nd edition. New York: Springer; 2013; with permission.)

2017

RESEARCH ARTICLE

The chromosome analysis of the miscarriage tissue. Miscarried embryo/fetal crown rump length (CRL) measurement: A practical use

Silvia D'ippolito, Nicoletta Di Simone, Daniela Orteschi, Maria Grazia Pomponi, Maurizio Genuardi, Leuconoe Grazia Sisti, Roberta Castellani, Esther Diana Rossi, Giovanni Scambia, Marcella Zollino

CRL= crown rump length, lunghezza vertice-sacro



Abbiamo dimostrato che un valore di CRL di 2,4 cm può essere considerato un cut-off per identificare i casi in cui la componente embrio/fetale può essere isolata in assenza di contaminazione di cellule materne (maternal cell contamination, MCC) in modo tale che l'array cromosomico possa fornire risultati attendibili.

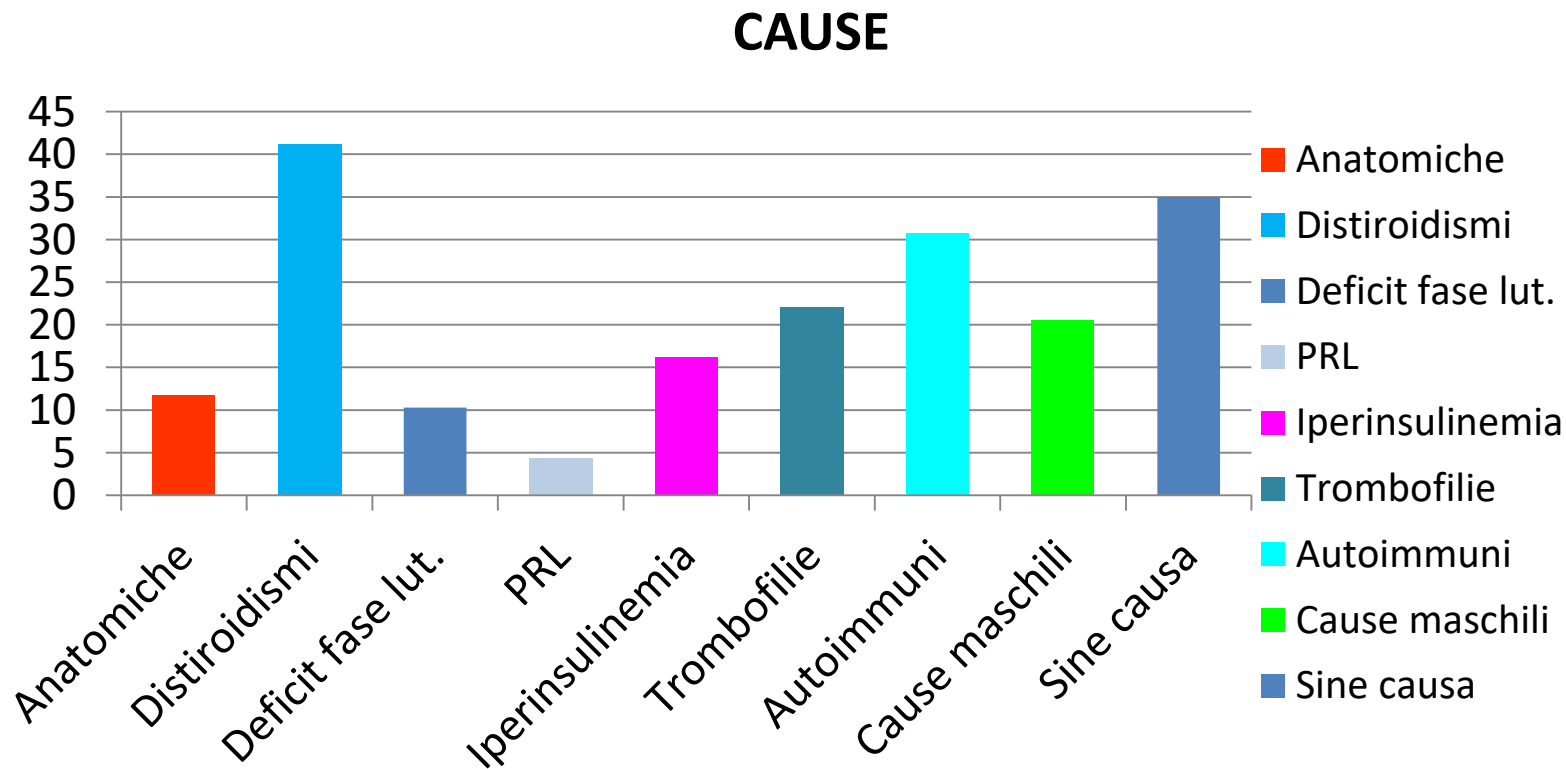
Table . Abnormalities detected by chromosomal microarray analysis. A total of 21 out of 37 (58%).

Anomaly	No of cases	Type
Trisomies	7	Trisomy 15 (No 2)
		Trisomy 22 (No 2)
		Trisomy 21 + tetrasomy 12p (No 1)
		Trisomy 14 + trisomy 6 (No 1)
Monosomies	4	Monosomy X (No 4)
Polyploidies	8	69,XXX (No 4)
		69,XXY (No 4)
Unbalanced translocations	1	Unbalanced t(1q;8q) * causing del(1)(q42.3q44) of 13 Mb and dup(8)(q22.1q24.3) of 47 Mb
Interstitial anomalies	1	Del(X)(p22.33)mat of 400 kb**

*Unbalanced segregation of a balanced t(1q;8q) maternal translocation.

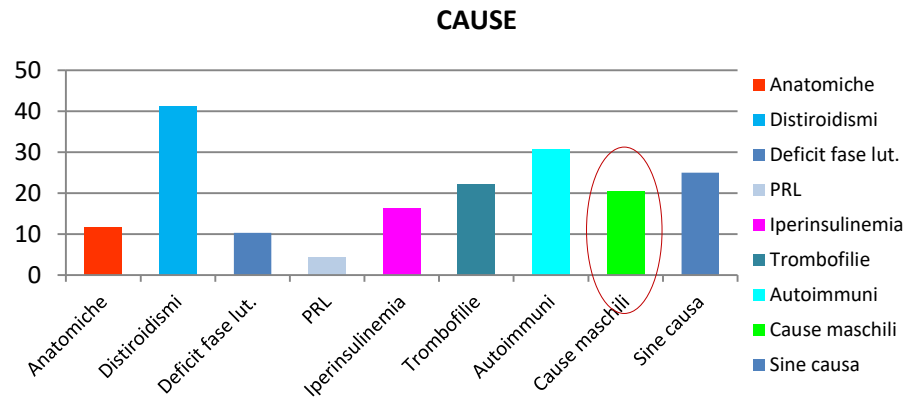
**Detected in a male fetus.

Ambulatorio «Abortività Spontanea Ricorrente (ASR)»





Il fattore maschile



L'alterazione dei parametri spermatici valutati in base a criteri classici del WHO (concentrazione, motilità, morfologia) non è chiaramente associata al rischio di aborto

Tuttavia **alcune alterazioni del liquido seminale sembrano rappresentare la manifestazione di una causa più profonda**, come nel caso di embrioni con anomalie originate da errori di divisione dei cromosomi durante la spermatogenesi di uomini con oligoastenoteratospermia grave

The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss



Wang Ruixue · Zhou Hongli · Zhang Zhihong ·
Dai Rulin · Geng Dongfeng · Liu Ruizhi

Table 1 Comparison of semen quality parameters between the recurrent pregnancy loss (RPL) and control groups

	RPL group (<i>n</i> = 68)		Control group (<i>n</i> = 63)		P
	Median ± SD	Range	Median ± SD	Range	
AB staining (%)	25.64±11.51	10–65	19.98±7.66	7–40	*
Concentration (×10 ⁶ /ml)	75.23±48.08	9.92–263.59	93.03±59.62	17.53–246.00	
Motility (%)	33.19±16.40	3.40–68.79	50.79±17.64	2.97–82.53	
Viability (%)	56.25±15.18	18–87	67.87±13.21	33–89	*
Morphology (%)	14.18±7.99	0–43	17.93±9.76	2–41	*
Total progressive motile sperm (×10 ⁶ /ejaculate)	91.60±86.28	2.13–467.82	147.64±131.49	6.18–645.93	*
F1	4.12±0.57	2.23–4.80	4.53±0.51	2.77–5.25	*
F2	3.76±0.28	2.45–4.27	3.89±0.25	3.10–4.29	*
F3	1.56±0.37	0.67–2.38	1.71±0.36	0.92–2.25	
Semen quality	3.01±0.29	2.09–3.41	3.27±0.28	2.45–3.74	*

F1: The first principal component.
F2: The second principal component.
F3: The third principal component

AB staining (%): the percentage of aniline blue (AB) staining positive for sperm

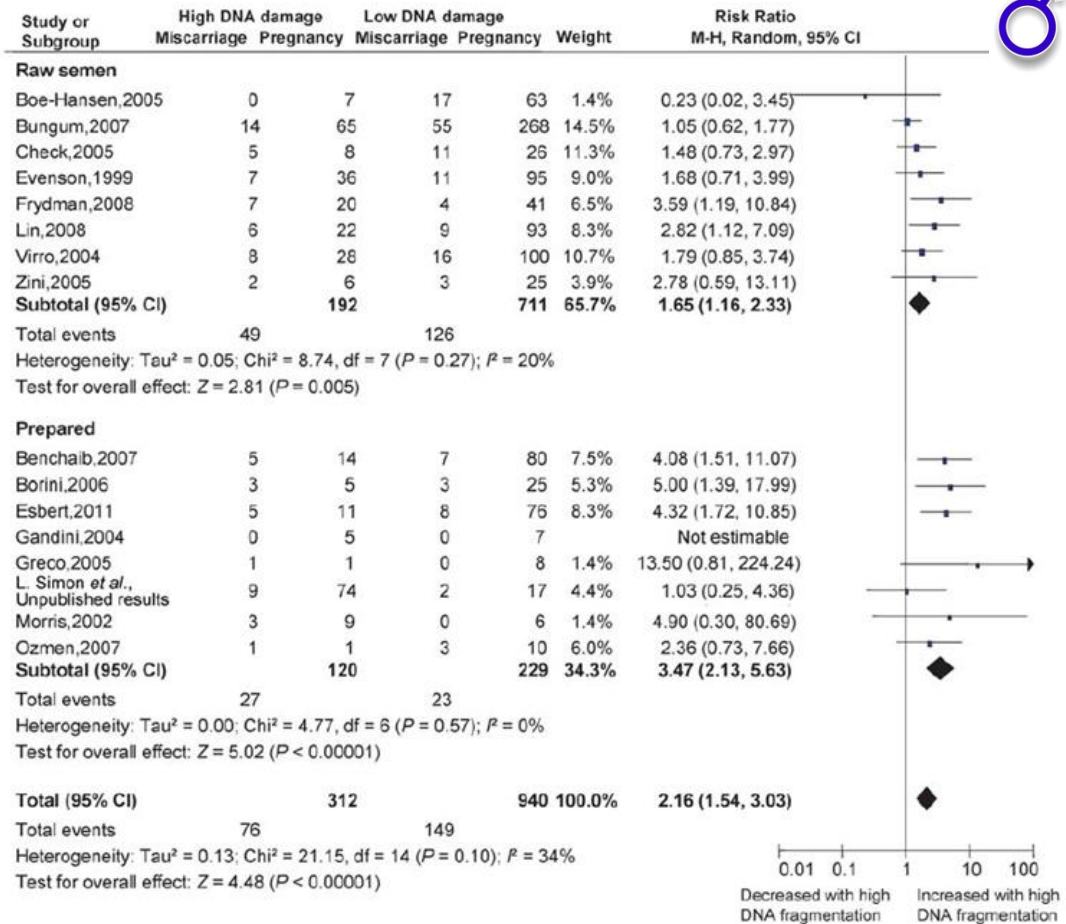
**P* < 0.05 (t-test)

META-ANALYSIS Andrology

Human Reproduction, Vol.27, No.10 pp. 2908–2917, 2012
Advanced Access publication on July 12, 2012 doi:10.1093/humrep/des261

The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis

Lynne Robinson^{1,*}, Ioannis D. Gallos^{1,2}, Sarah J. Conner^{1,2},
Madhurima Rajkhowa¹, David Miller³, Sheena Lewis⁴,
Jackson Kirkman-Brown^{1,2}, and Arri Coomarasamy^{1,2}



- FISH sul liquido seminale per valutazione aneuploidie

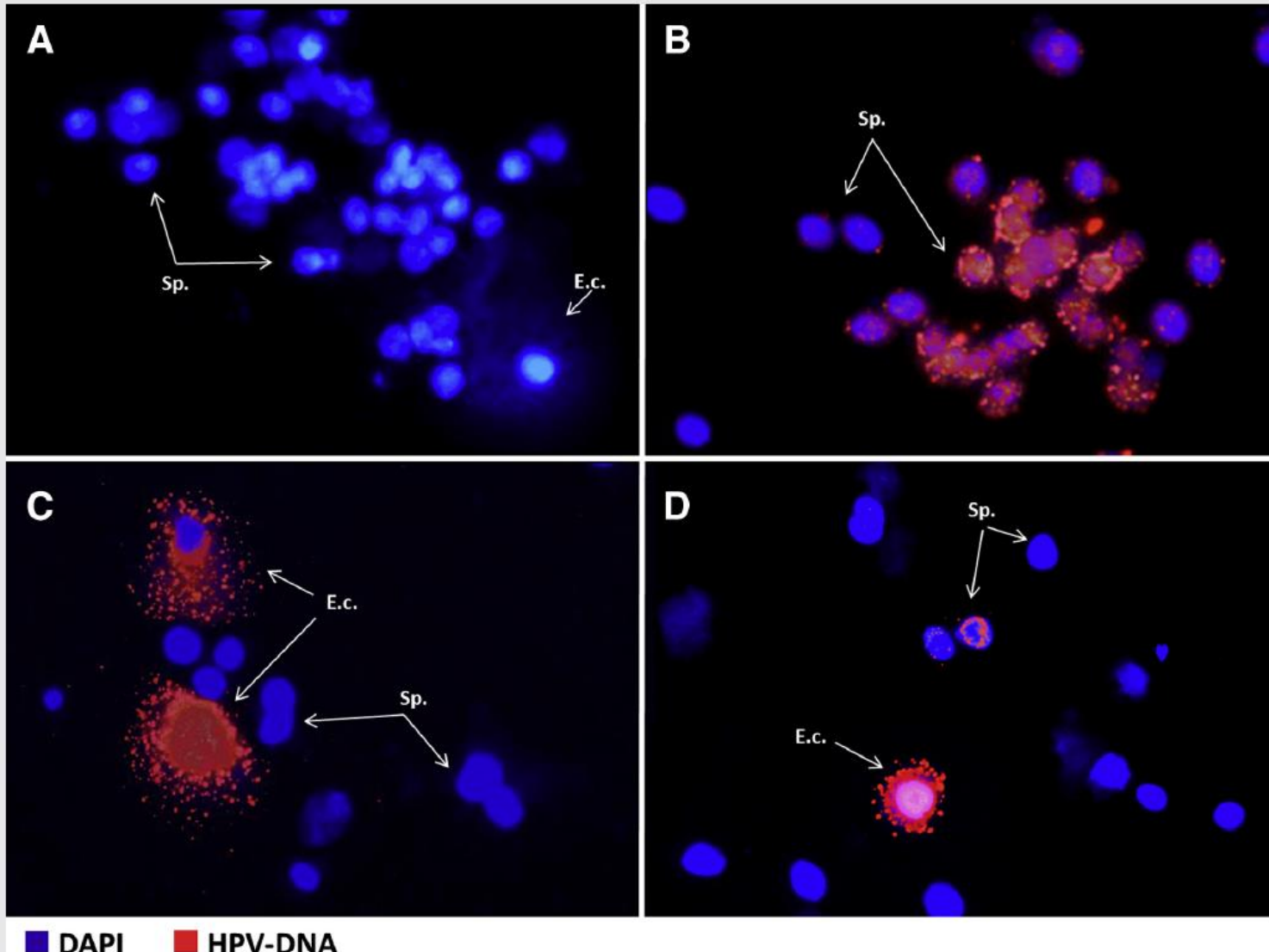
Carrell DT et al. Obstet Gynecol. 2013. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss.
Bernardini LM et al. Reprod Biomed Online. 2004. Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss.

Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection

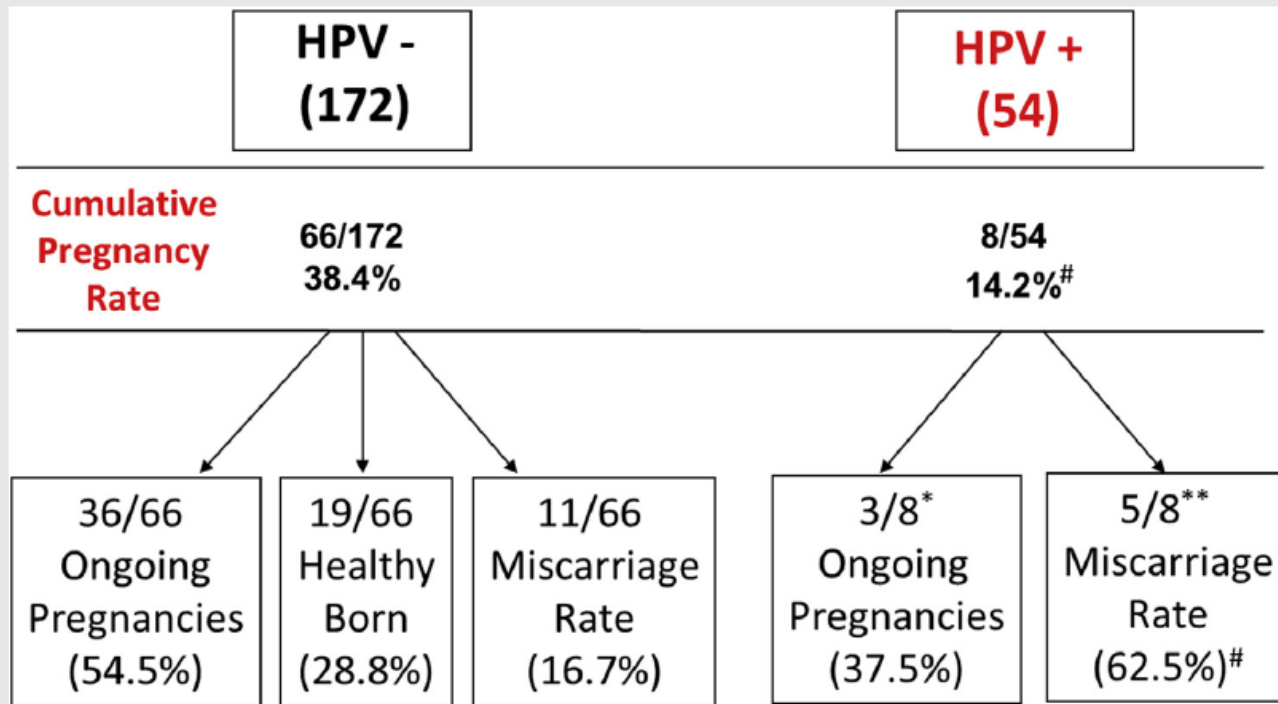


Andrea Garolla, Bruno Engl, Damiano Pizzol, Marco Ghezzi,
Alessandro Bertoldo, Alberto Bottacin, Marco Noventa and Carlo Foresta

Unit of Andrology and Reproductive Medicine, Department of Medicine, and Department of Woman and Child Health, University of Padova, Padova, Italy; and ¹ Obstetrics and Gynecology Unit, Brunico, Italy



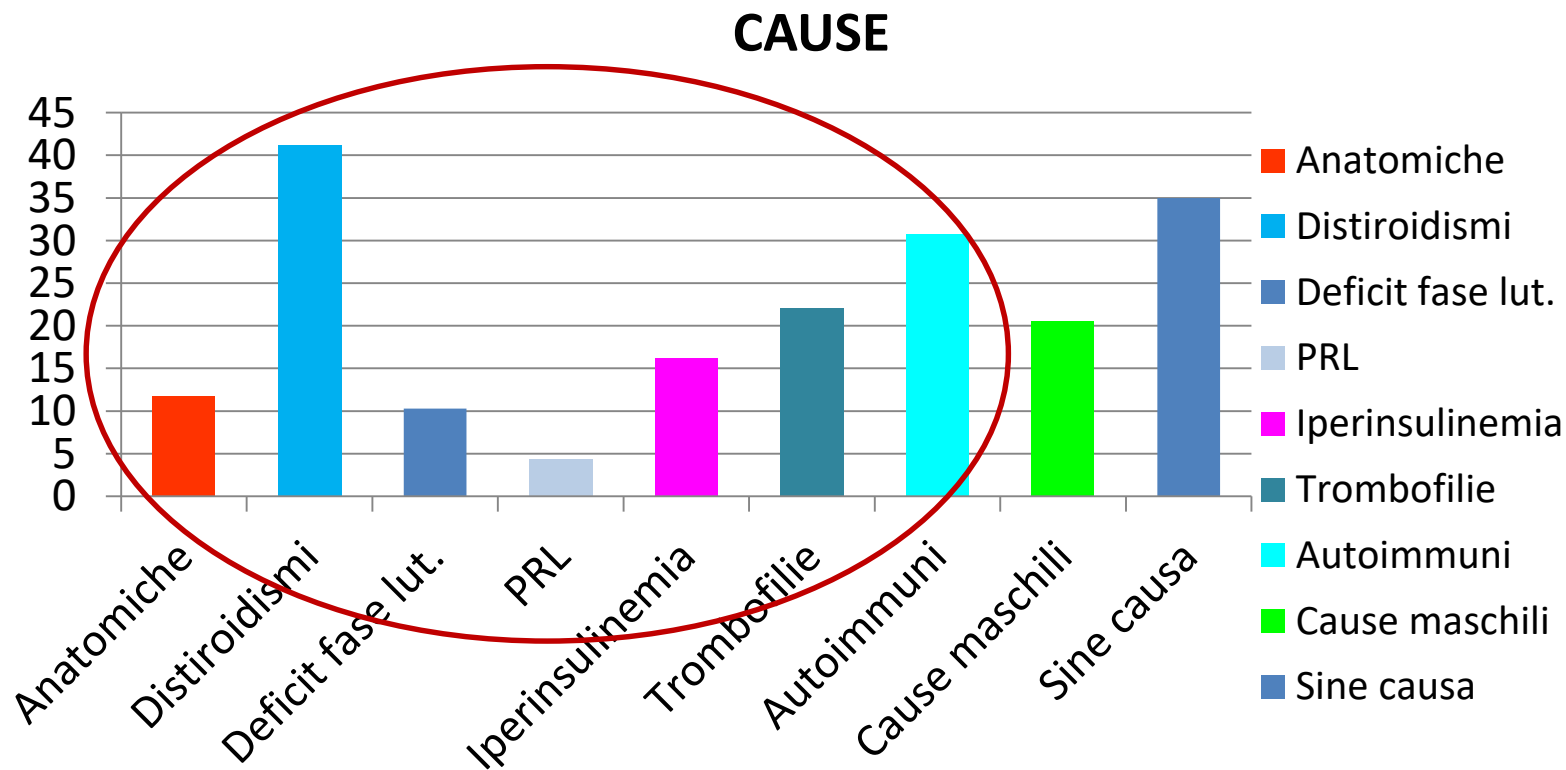
Examples of fluorescence in situ hybridization analysis for HPV on semen samples of infertile patients: (A) negative sample; (B) infection confined to sperm; (C) infection confined to exfoliated cells; (D) infection in both sperm and exfoliated cells. Arrows indicate sperm (Sp.) and exfoliated cells (E.c.).



Comparison of cumulative pregnancy rates, ongoing pregnancies, live births, and miscarriages observed in noninfected and infected couples. Abbreviations as in Figure 1. *HPV semen infection confined to exfoliated cells (three cases). **HPV semen infection in sperm and exfoliated cells (two cases) and confined to sperm (three cases). [#] $P < .05$ vs. noninfected.

Garolla. Fertility in couples with HPV sperm infection. Fertil Steril 2016.

Ambulatorio «Abortività Spontanea Ricorrente (ASR)»



Malformazioni uterine:

Classificazione dell'American Fertility Society (AFS)



Utero normale



Utero unicorne



Utero arcuato



Utero setto



Utero bicornue



Utero didelfo (bicornue bicolle)

Malformazioni uterine e aborto ricorrente

Malformazioni

Incidenza di aborto

✓ Utero unicorne	27-40 %
✓ Utero didelfo	7-45 %
✓ Utero bicornue	5-40 %
✓ Utero setto	30-60 %

Malformazioni uterine e aborto ricorrente

Table 1. Müllerian Anomaly and Rates of Adverse Pregnancy Outcomes

Anomaly	Prevalence Rate in Patients With MDA, %	Spontaneous Abortion Rate, %	Premature Birth Rate, %	Live Birth Rate, %
Unicornuate uterus	20	51	15	39
Bicornuate uterus	10	32	21	60
Septate uterus	55	65	21	32
Uterine didelphys	5–7	43	38	54

Adapted with permission from Troiano RN. Magnetic resonance imaging of müllerian duct anomalies of the uterus. Top Magn Reson Imaging 2003;14:269–279.

Deutch et al.
The role of 3D dimensional ultrasonography and magnetic
resonance imaging in the diagnosis of müllerian duct
anomalies.
J Ultrasound Med 2008

Salim et al proposed a **Modified classification system based on the AFS system.**

They took into account the ability of modern imaging techniques to obtain accurate uterine measurements.

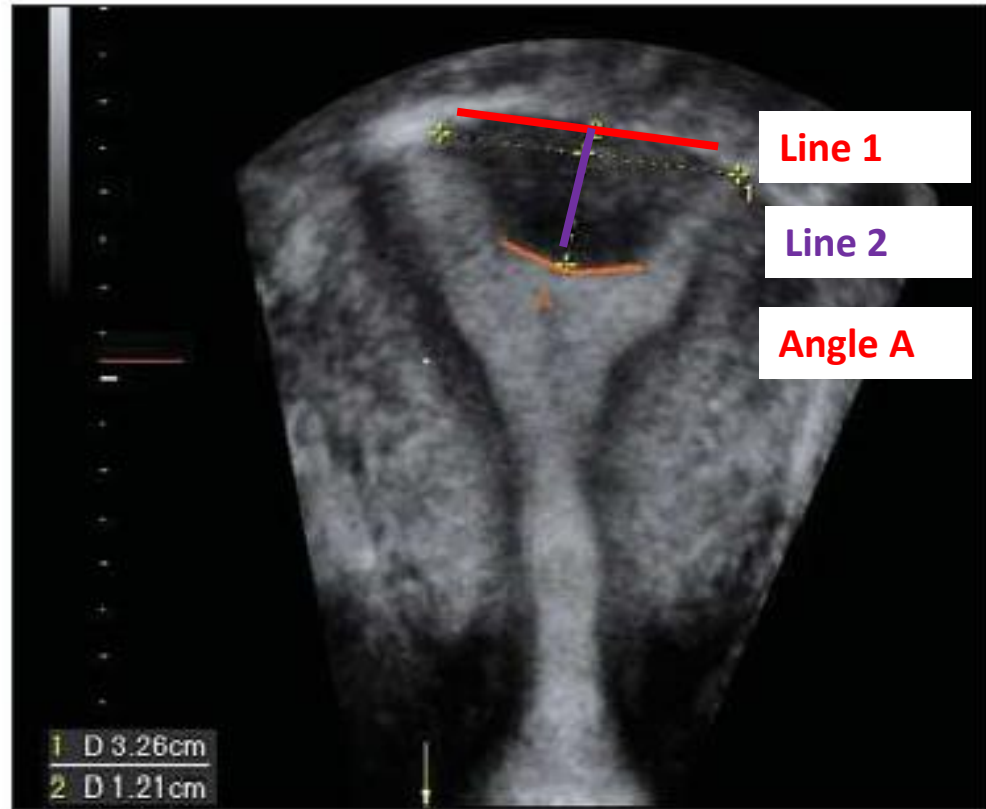
First, a coronal view of the uterus is obtained, and then:

- **a line is drawn from the interstitial portion of one fallopian tube to the interstitial portion of the other fallopian tube (LINE 1);**

- **the distance from this line to the point of maximum indentation of the uterine serosa can be measured (LINE 2);**

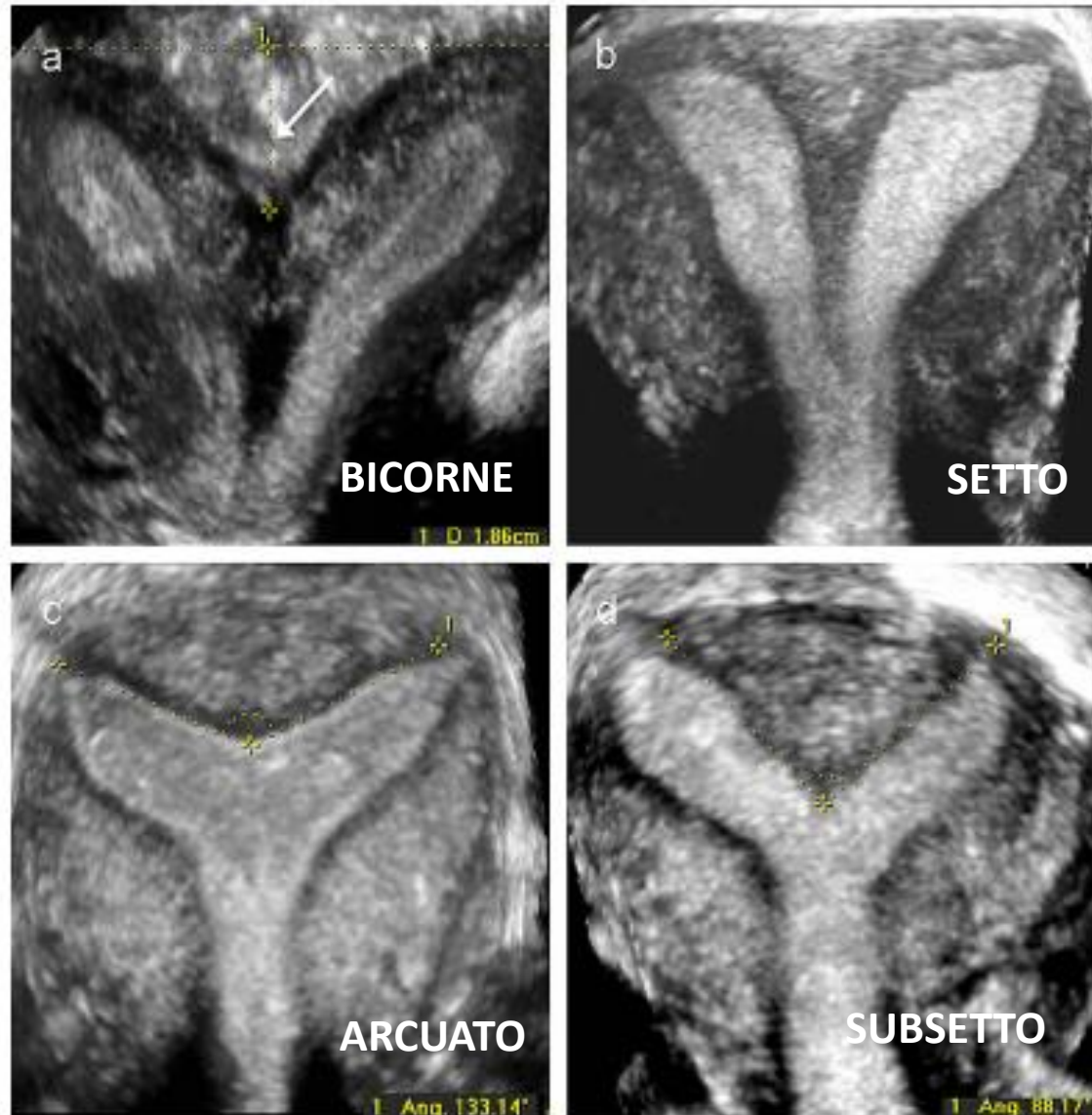
- **the angle at the lowest point of septal indentation can also be measured (ANGLE A).**

These values can then be used to classify the uterus.



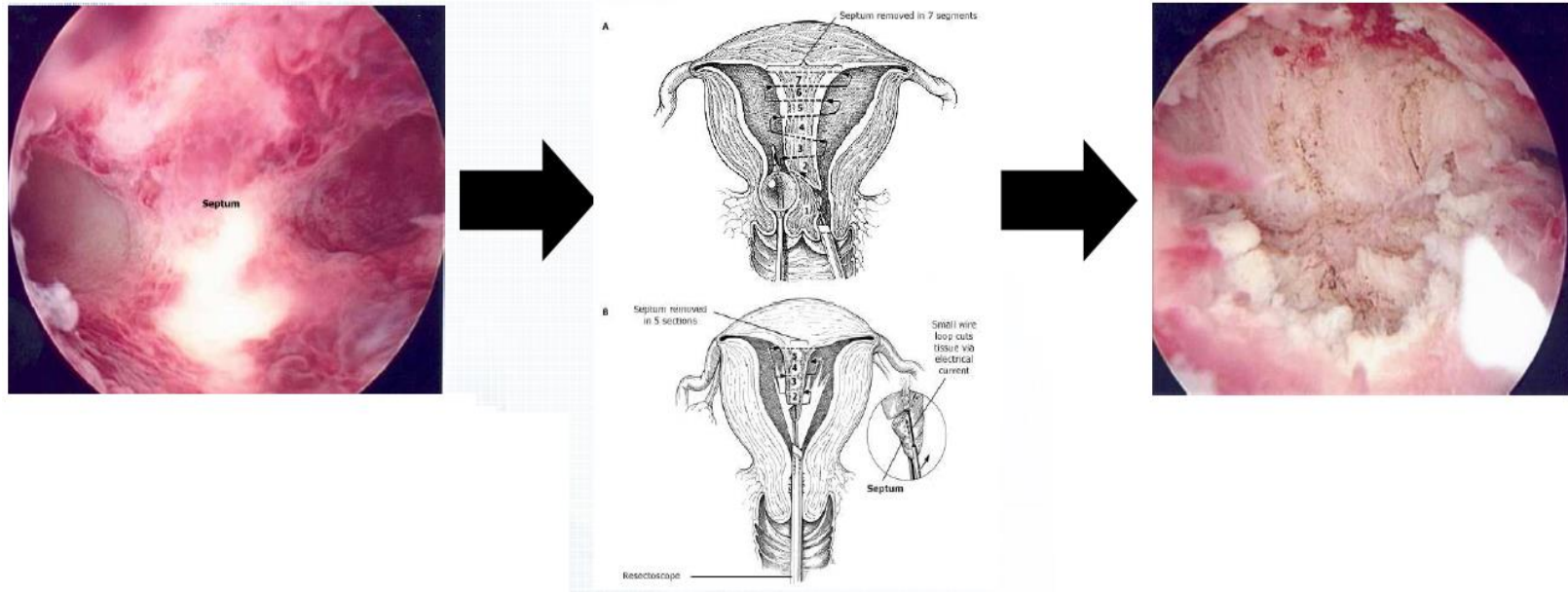
Deutch et al.
The role of 3D dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of mullerian duct anomalies.

J Ultrasound Med 2008



Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies,
Ghi et al, Fertil Steril 2009

Utero setto: METROPLASTICA ISTEROSCOPICA



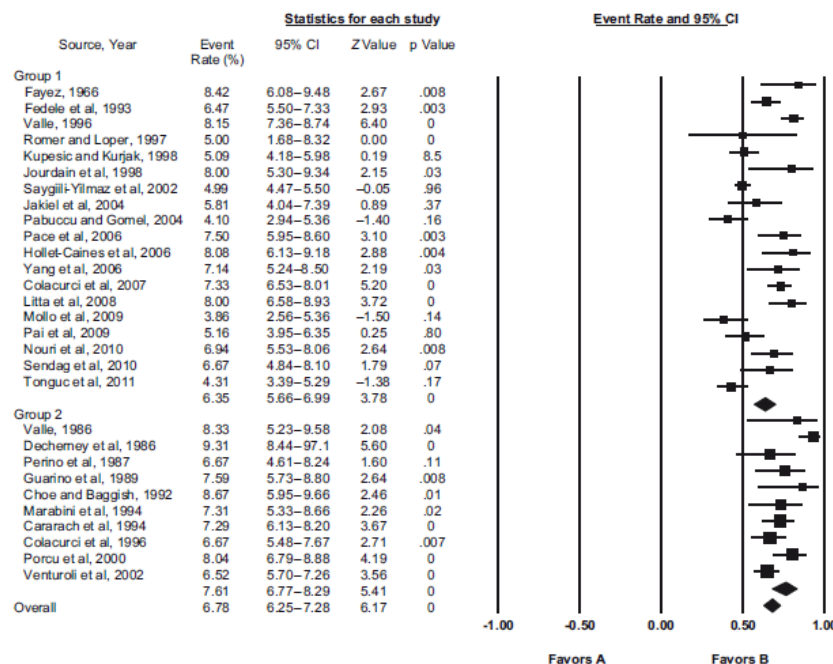
- Bassa invasività, non significativo rischio di intravasazione
- Da eseguire in fase proliferativa iniziale
- Obiettivo: rimozione della parte fibrosa del setto
- Risultato finale: garantire il rispetto di un adeguato spessore miometriale fundico che non deve essere inferiore a 1,5 cm.
- 8-10 settimane di attesa prima di intraprendere una gravidanza
- Non necessario taglio cesareo per l'espletamento del parto
- L'indicazione più appropriata è l'aborto ricorrente

Hysteroscopic Metroplasty for the Septate Uterus: Review and Meta-Analysis

Rafael F. Valle, MD*, and Geraldine E. Ekpo, MD

Fig. 8

Pregnancy rate after hysteroscopic metroplasty. Initial meta-analysis was performed on all studies (groups 1 and 2) with pregnancy rate reported as percentage. After excluding studies with inconsistent definition of pregnancy rate (i.e., all post-metroplasty pregnancies reported, not just index pregnancy) and studies with a substantial number of subjects lost to follow-up or with ongoing pregnancies, a second analysis was performed on the "clean" studies (group 1).



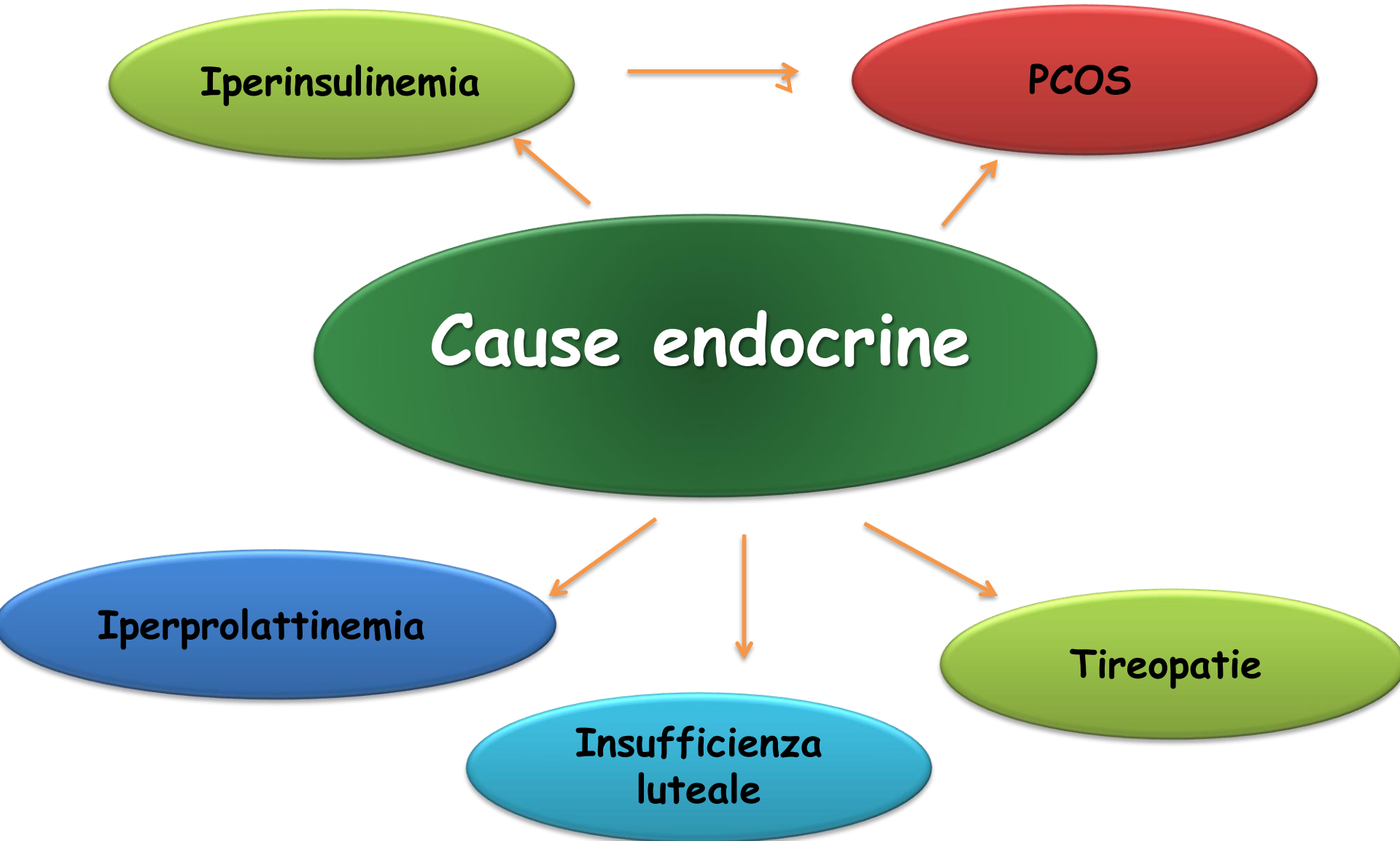
Illinois (both authors).

THE JOURNAL OF
MINIMALLY INVASIVE
GYNECOLOGY

Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 20, No 1, January/February 2013

Pregnancy rate

- In paziente con storia ostetrica di ≥ 3 aborti spontanei la metroplastica contribuisce a ridurre la percentuale di eventi abortivi da 88% a 6%
- Anamnesi positiva per 2 aborti è indicazione a metroplastica
- Se anamnesi positiva per 1 solo aborto, il ruolo della metroplastica è controverso

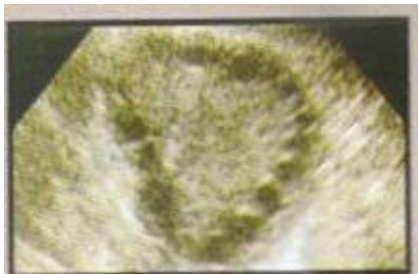
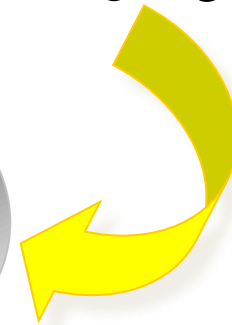
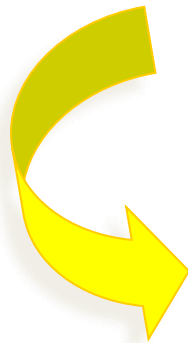


Policistosi ovarica

PCOS
30-50%

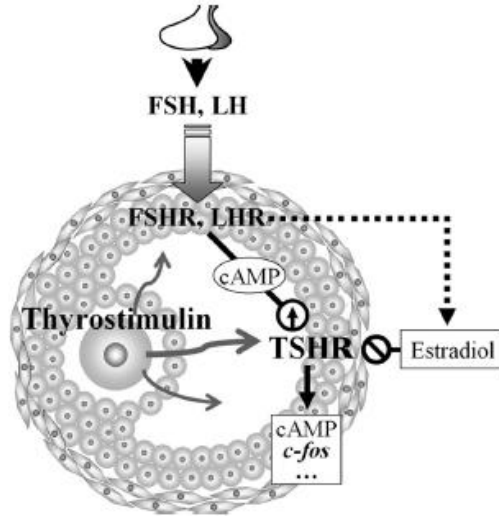
Popolazione
generale
10-15%

**Recurrent
miscarriage**



Transvaginal ultrasound
scan of a polycystic ovary.

Abortività ricorrente e Tireopatie

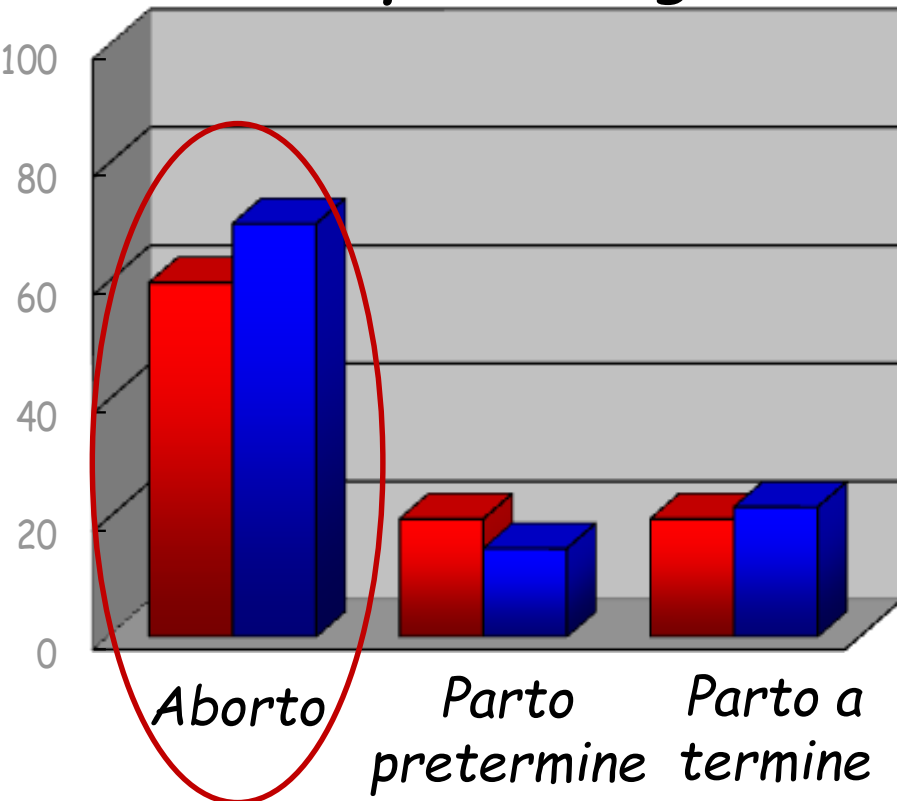


Thyroid dysfunction has been associated with increased rates of pregnancy loss .

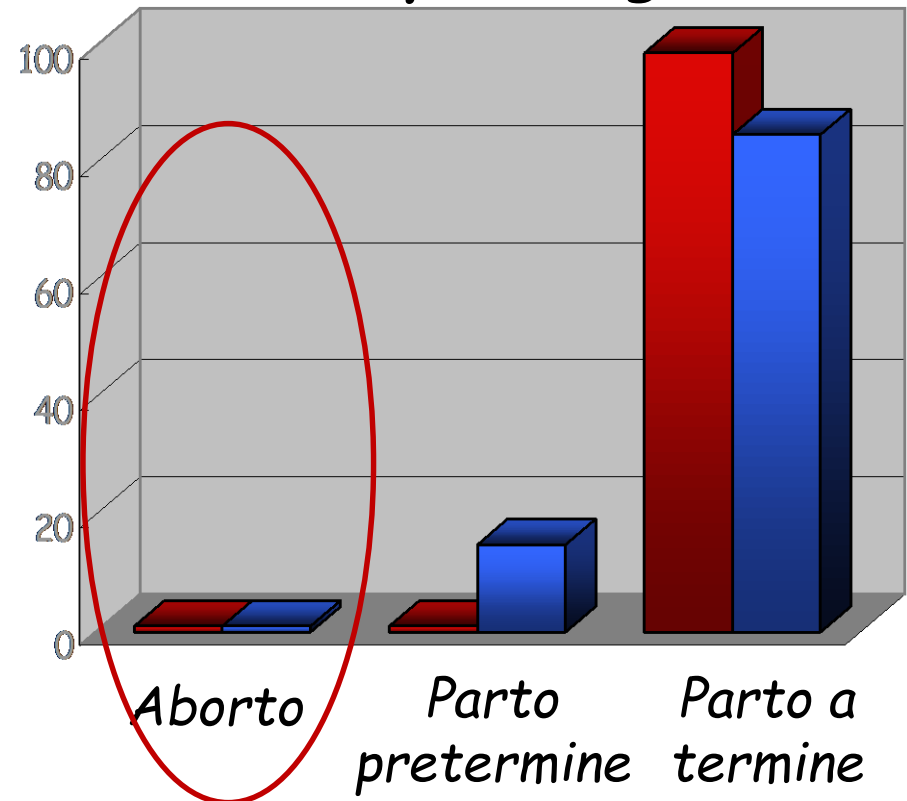
Ipotiroidismo e complicanze gravidiche

Prevalenza di ipotiroidismo (TSH > 6 mU/L) in 10857 donne: 2%

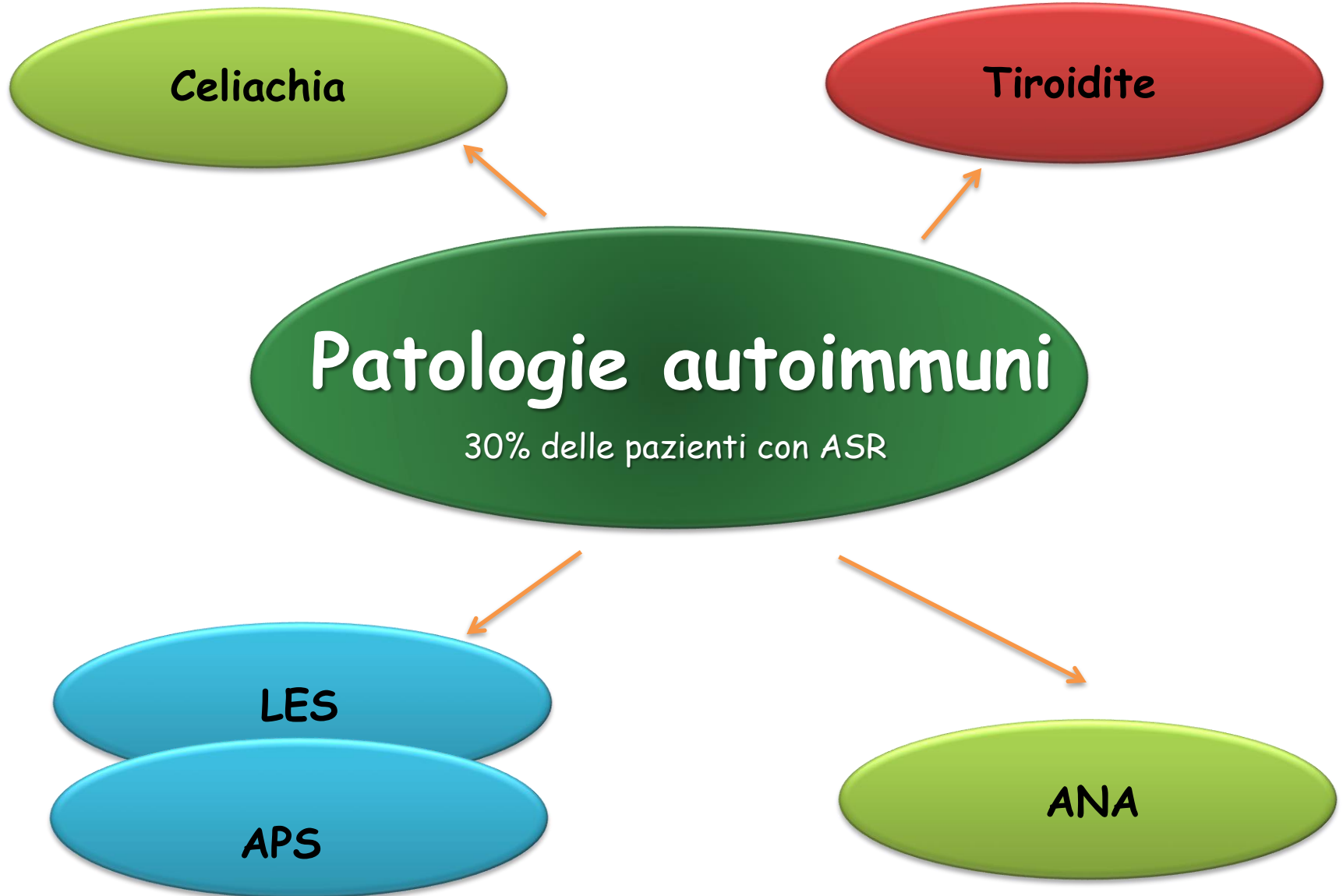
Terapia inadeguata



Terapia adeguata



■ Ipotiroidismo conclamato
■ Ipotiroidismo subclinico



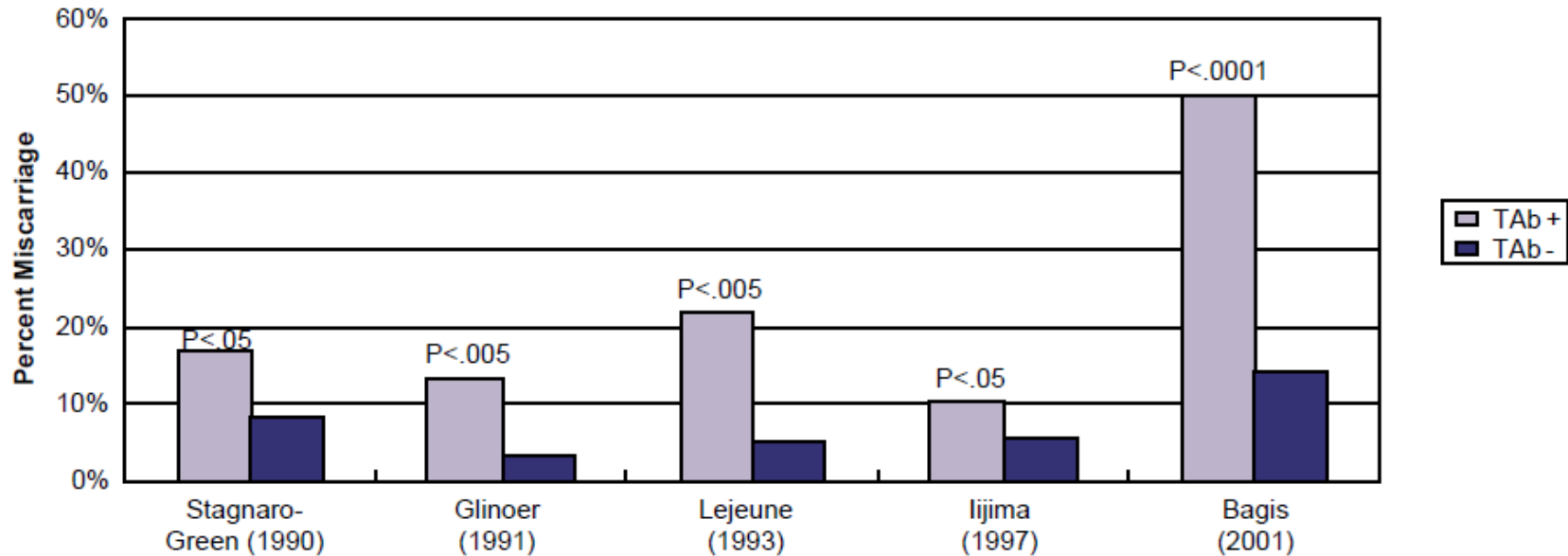
2011



Thyroid Autoimmunity and Recurrent Miscarriage

Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N

Autoimmunità tiroidea e rischio di aborto



*Percentuale di aborti in donne gravide
con positività o negatività degli anticorpi anti-tiroide*

Stagnaro-Green, 2004

Di Simone N 2011

La Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)

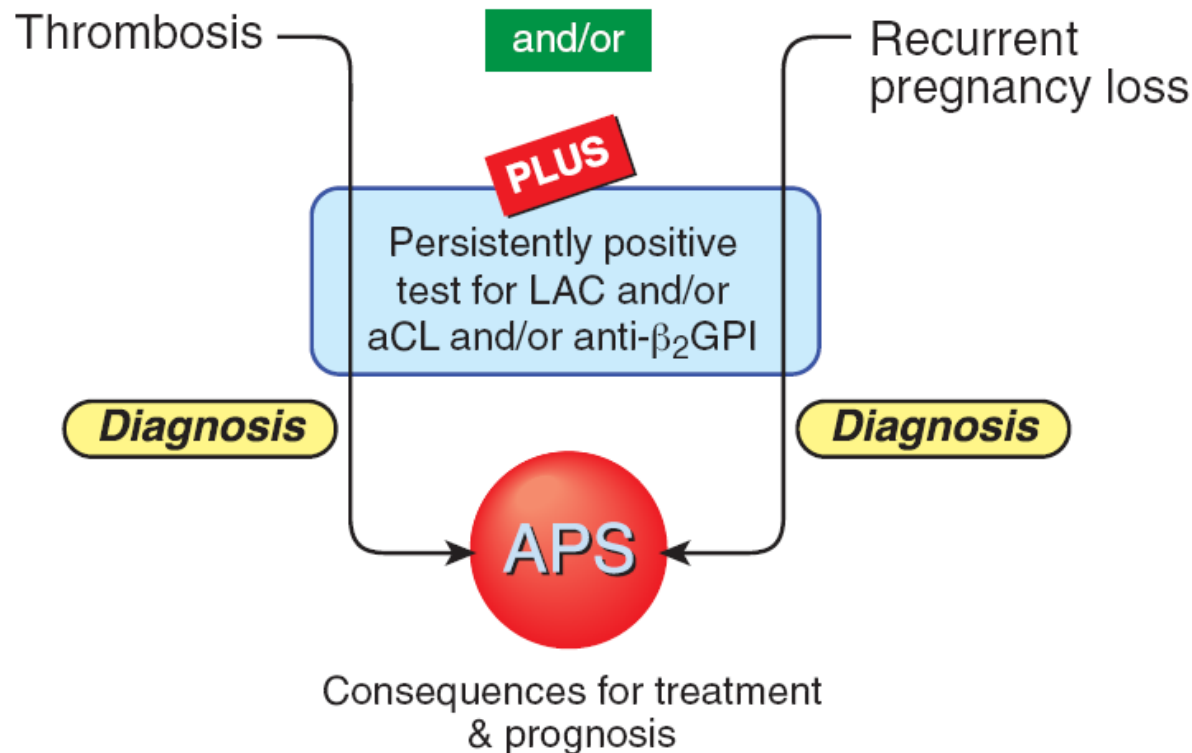
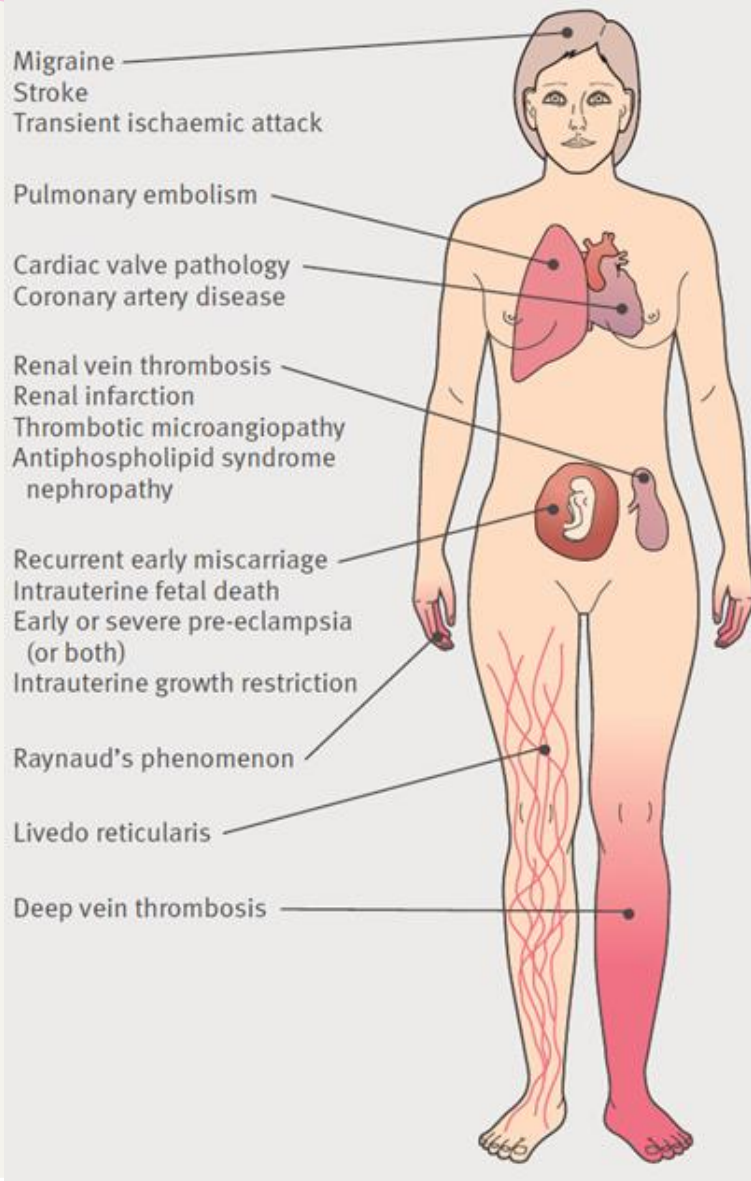


Figure 1. The updated classification criteria for APS.

Disordine autoimmune caratterizzato dalla presenza di aPL, trombosi venose o arteriose ricorrenti e/o da perdite fetali

Rappresenta una causa importante di morbidità materna e fetale

Manifestazioni cliniche dell' APS



Frequent (>20% of cases)

- Venous thromboembolism
- Thrombocytopenia
- Miscarriage or fetal loss
- Stroke or transient ischaemic attack
- Migraine
- Livedo reticularis

Less common (10–20% of cases)

- Heart valve disease
- Pre-eclampsia or eclampsia
- Premature birth
- Haemolytic anaemia
- Coronary artery disease

Unusual (<10% of cases)

- Epilepsy
- Vascular dementia
- Chorea
- Retinal artery or vein thrombosis
- Amaurosis fugax
- Pulmonary hypertension
- Leg ulcers
- Digital gangrene
- Osteonecrosis
- Antiphospholipid syndrome nephropathy
- Mesenteric ischaemia

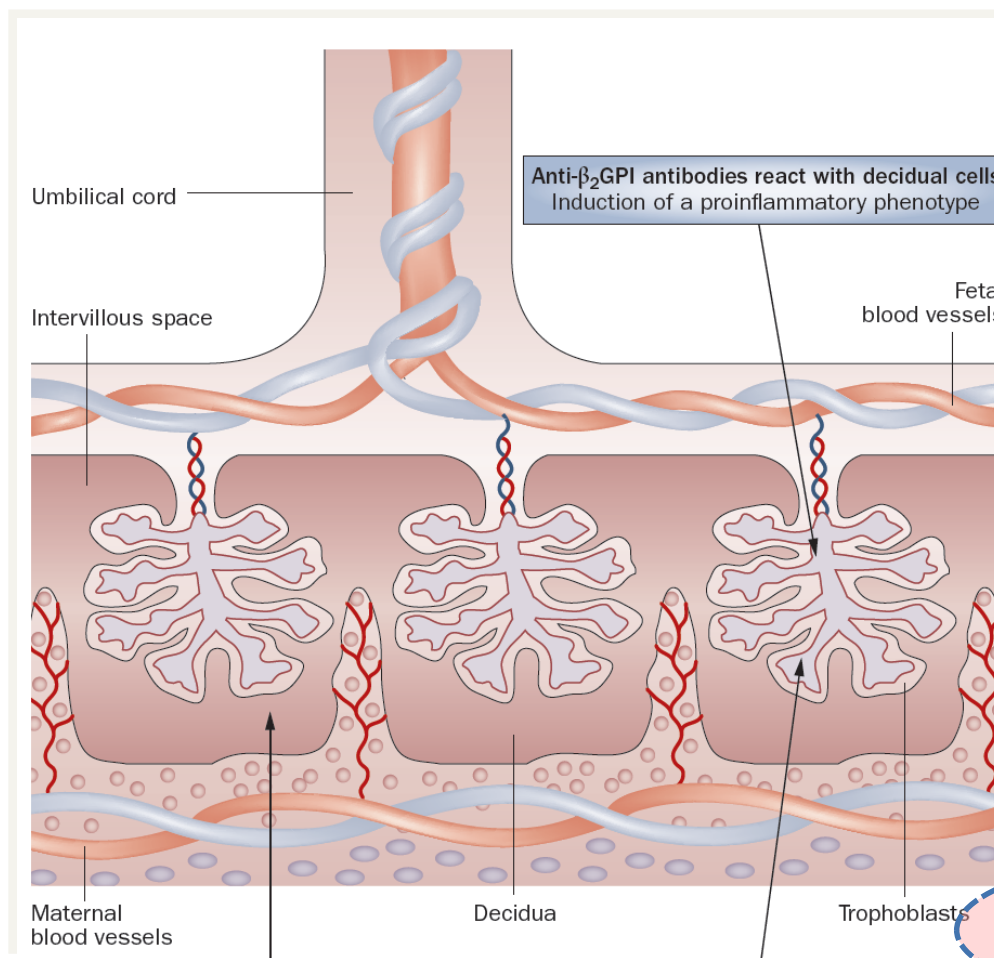
Rare (<1% of cases)

- Adrenal haemorrhage
- Transverse myelitis
- Budd-Chiari syndrome

Principali meccanismi di danno degli aPL sulla PLACENTA

- **Meccanismi trombotici**

attivazione piastrine, endotelio, monociti e fattori plasmatici della coagulazione



- **Meccanismi non trombotici:**

aPL- decidua

- Induzione di un fenotipo proinfiammatorio

aPL- trofoblasto:

- Ridotta capacità invasiva
- Ridotta proliferazione

aPL- infiammazione

- Attivazione del complemento

Deficit di placentazione

Meccanismi non trombotici

Danno funzionale sul citotrofoblasto

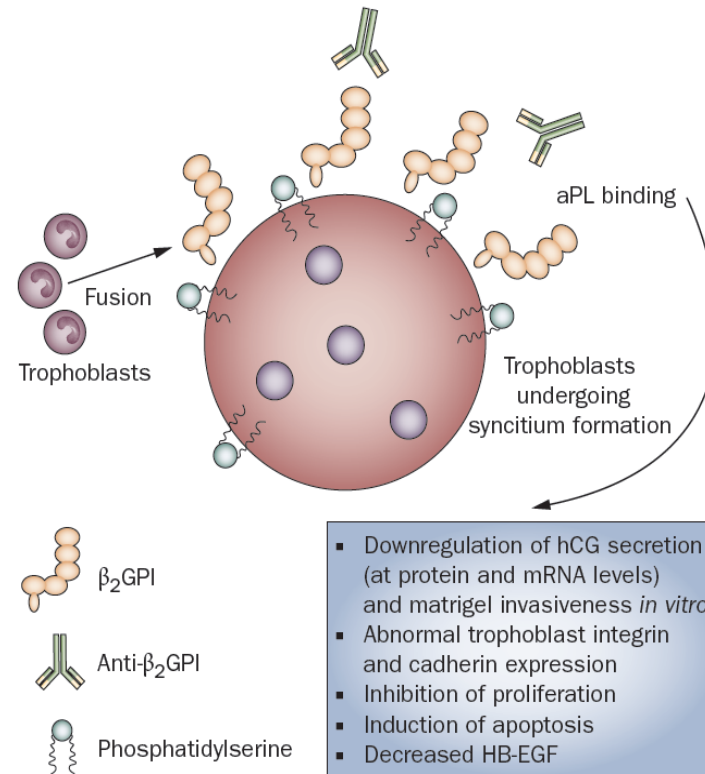


Figure 4 | aPL effects on trophoblasts. aPL might affect trophoblast cells directly. Mononuclear trophoblasts fuse during syncytium formation, and phosphatidylserine molecules flip to the outer layer of the cell membrane. β_2 GPI can be expressed on the cell membrane of syncytium-trophoblast, perhaps due to binding to phosphatidylserine, and be recognized by circulating anti- β_2 GPI antibodies. Once bound, the antibodies induce cell membrane perturbation resulting in modulation of several biological functions.

Di Simone N et al., Hum Reprod Update 2007
Di Simone N et al., Arthr Rheum 2010

Anticorpi antinucleo (ANA)

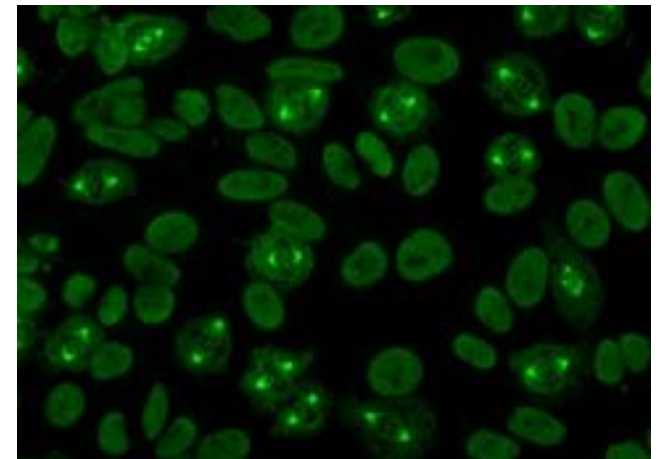
- Diretti contro antigeni nucleari
- Caratteristici di malattie autoimmuni **non organo specifiche**
- Buona sensibilità e bassa specificità

- **Prevalenza nella popolazione generale**

ANA + (1:80) ~ 15%

ANA + (1:160) ~ 5%

- Rilevati mediante immunofluorescenza indiretta



Prevalenza degli ANA nelle pazienti con ASR

	ASR	CTR
Pazienti	194	100
ANA positive (n)	97	16
ANA positive (%)	50%	16%

Di Simone N et al, Am J Reprod Immunol 2010

2015



Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage

Ticconi C, Pietropolli A, Borelli B, Bruno V, Piccione E, Bernardini S, Di Simone N.

Table VI Associations of Other Autoantibodies with ANA in ANA+ RPL Women

Autoantibody associations	Number of women
Two associations	
ANA + ATA	18
ANA + LAC	3
ANA + ACA	3
ANA + AMA	1
ANA + ASMA	8
ANA + Ab anti-annV	2
ANA + Ab anti-prothrombin	1
ANA + Ab anti-β2GPI	2
Three associations	
ANA + ds-DNA + ATA	2
ANA + AMA + ATA	2
ANA + AMA + Ab anti-annV	1
ANA + ASMA + Ab anti-annV	2
ANA + ASMA + ATA	1
ANA + Ab anti-annV + ATA	1
ANA + Ab anti-β2GPI + ATA	1
Four associations	
ANA + AMA + Ab anti-β2GPI + Ab anti-ann V	1
ANA + ASMA + Ab anti-annV + ATA	1
ANA + ASMA + Ab anti-β2GPI + ATA	1
ANA + Ab anti-β2GPI + Ab anti-annV + ATA	1

ATA, antithyroid Ab; LAC, lupus anticoagulant; ACA, anticardiolipin Ab; AMA, antimitochondrial Ab; ASMA, antismooth muscle Ab; annV, Annexin V; β2GPI, beta2-glycoprotein-I; ds-DNA, double-stranded DNA Ab; ANA, antinuclear antibodies; RPL, recurrent pregnancy loss.

Nel 46,39 % di donne con ASR la positività per l'ANA non risulta associata ad altre positività autoanticorpali

2016



Human IgG Antinuclear Antibodies Induce Pregnancy Loss in Mice by Increasing Immune Complex Deposition in Placental Tissue: In Vivo Study

Veglia M, D'Ippolito S, Marana R, Di Nicuolo F, Castellani R, Bruno V, Fiorelli A, Ria F, Maulucci G, De Spirito M, Migliara G, Scambia G, Di Simone N.

NUOVI INDICATORI DI RISCHIO DI ABORTIVITA' RICORRENTE



Ridotta fertilità

Osteoporosi

Malattia Celiaca (MC) e Problematiche Ginecologiche

Amenorrea secondaria

Ridotta durata periodo fertile
(menarca tardivo /menopausa
precoce)

La Celiachia e la sfera riproduttiva

Menarca tardivo

Amenorrea

Infertilità

Menopausa precoce

Poliabortività

Basso peso alla nascita

Parto Prematuro

Allattamento di breve durata

La Celiachia e la gravidanza

Poliabortività

Basso peso alla nascita

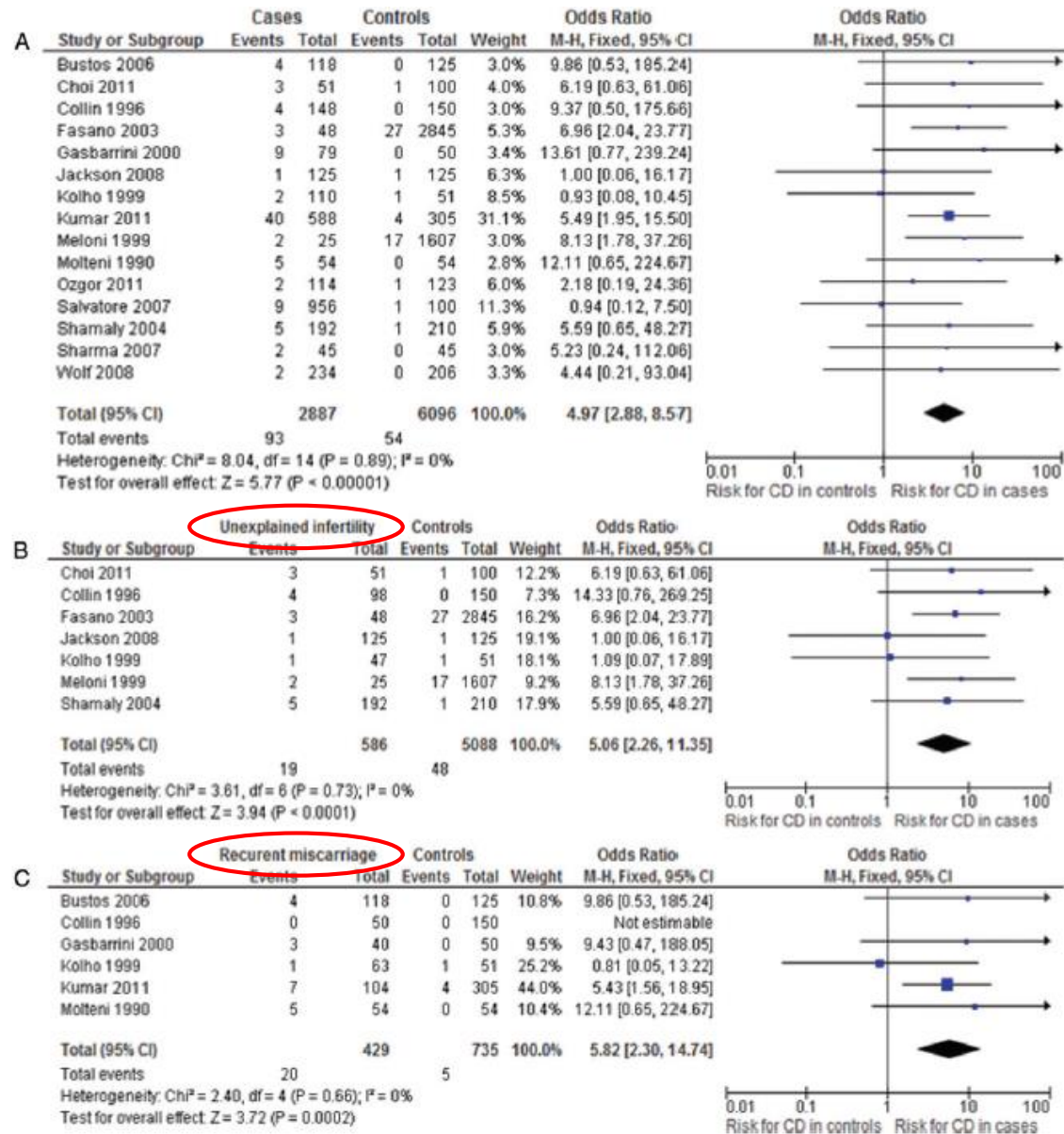
Parto Prematuro

Allattamento di breve durata

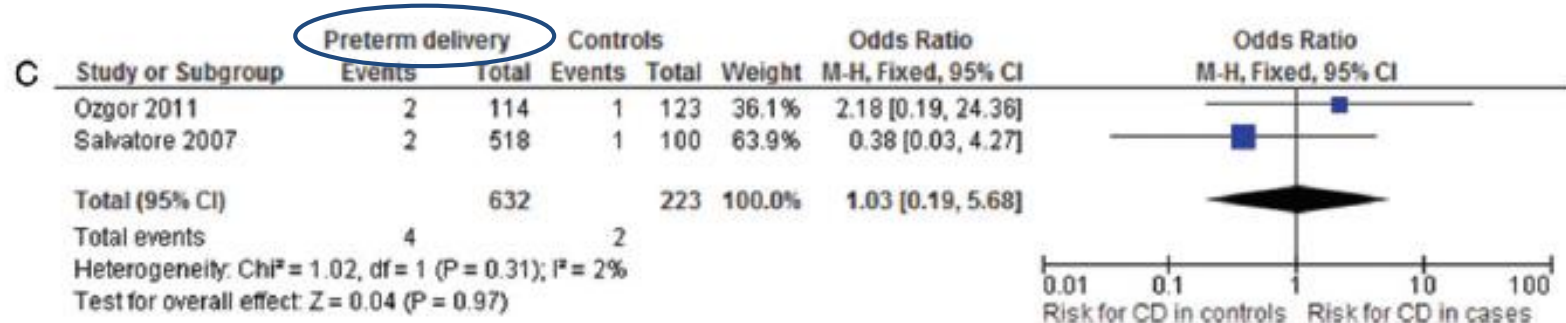
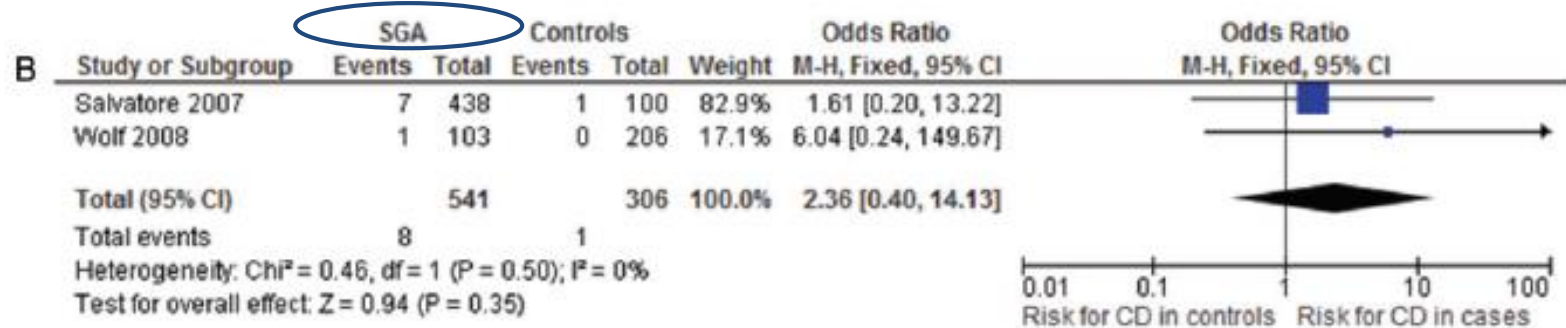
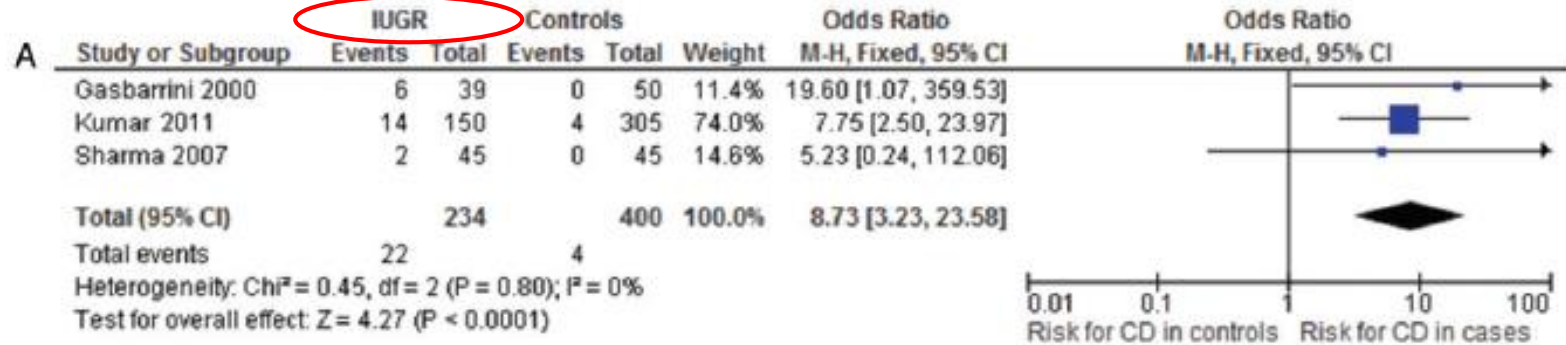
Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms

**Chiara Tersigni¹, Roberta Castellani¹, Chiara de Waure²,
Andrea Fattorossi¹, Marco De Spirito³, Antonio Gasbarrini⁴,
Giovanni Scambia¹, and Nicoletta Di Simone^{1,*}**

Rischio di MC in donne con complicanze ostetriche



Rischio di MC in donne con complicanze ostetriche





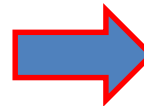
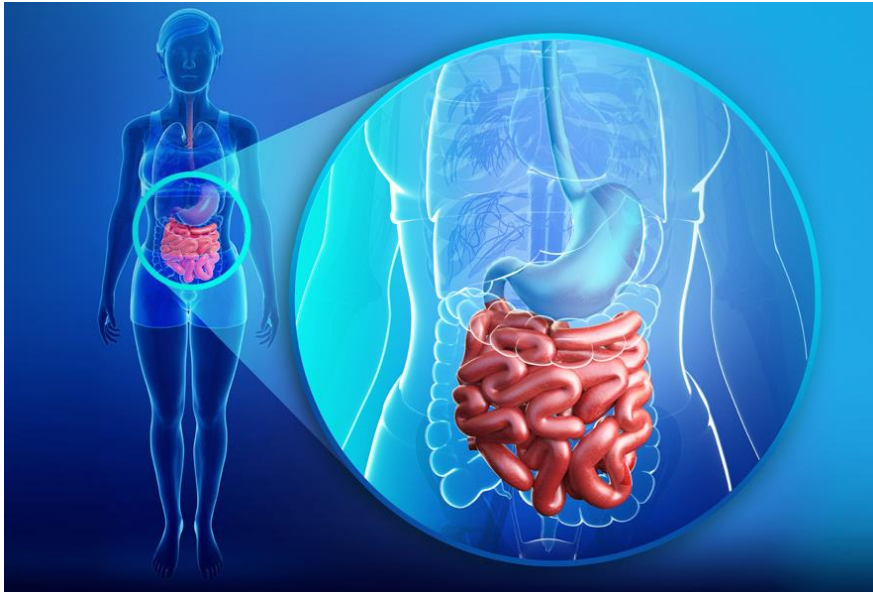
Celiachia

Malattia di malassorbimento

Malattia autoimmune

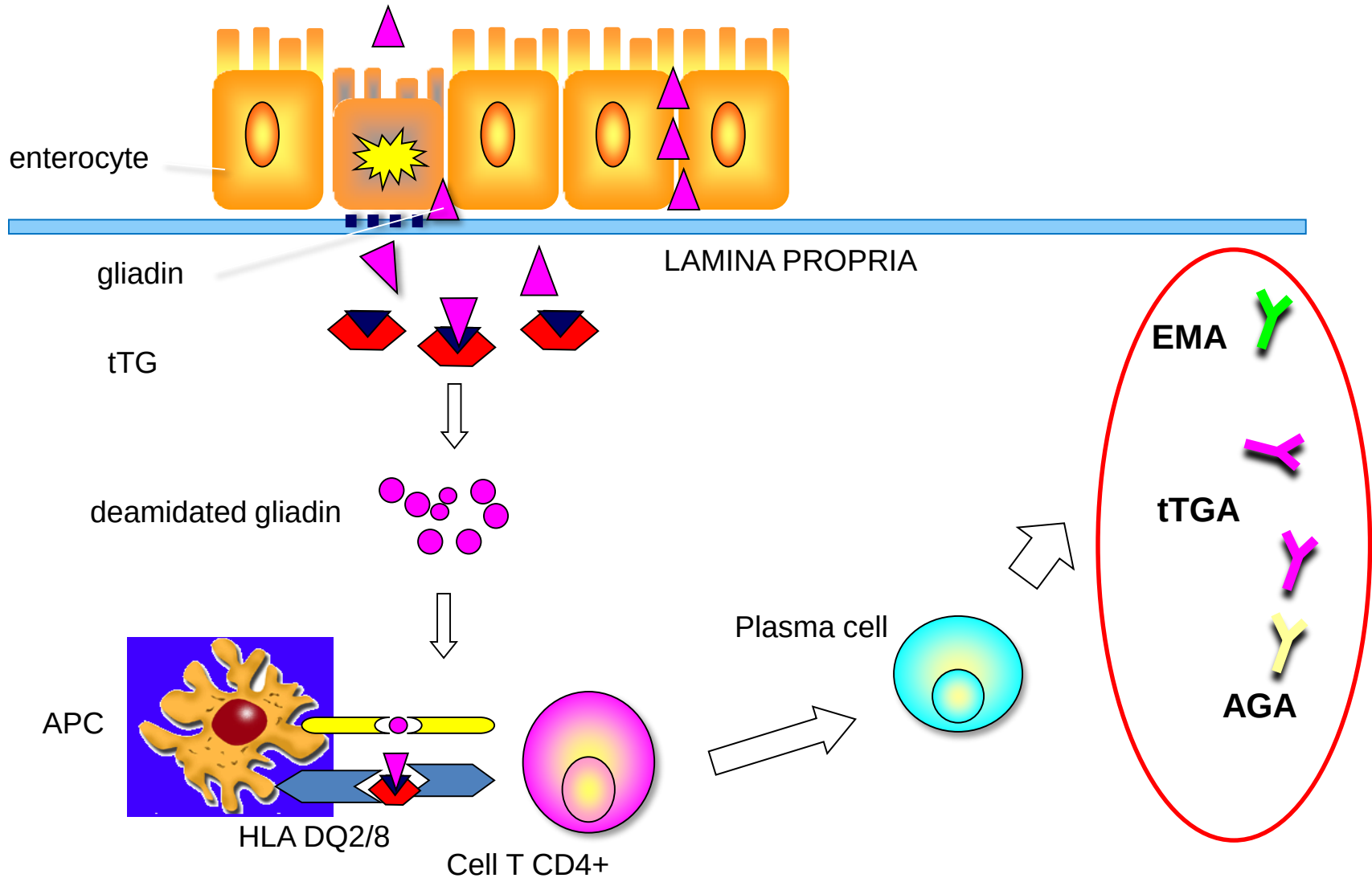
Malattia infiammatoria

Malattia da malassorbimento

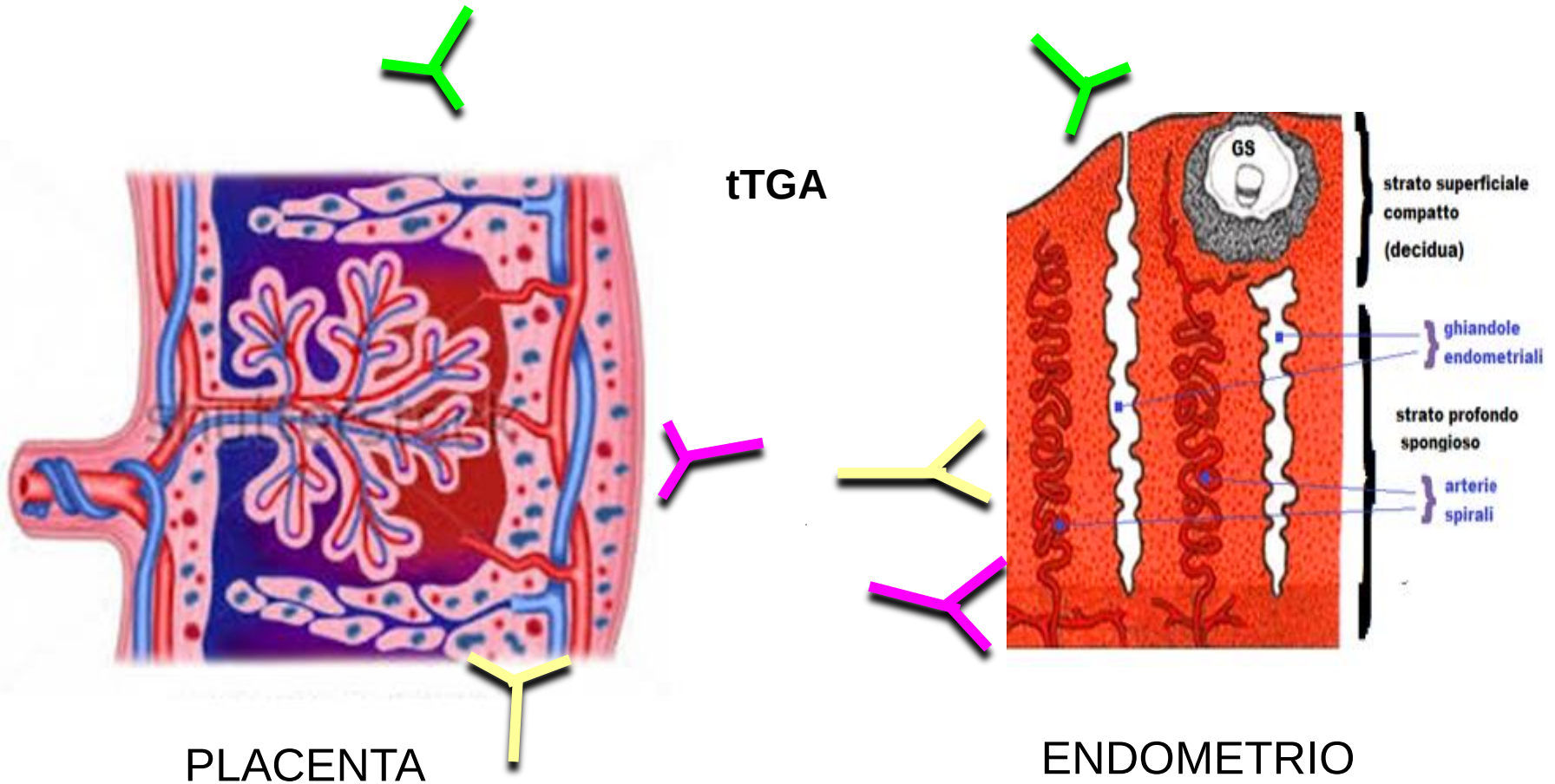


Determina carenze di specifici nutrienti, dai minerali (ferro, zinco) alle vitamine (acido folico, B12, K, B6) importanti per lo sviluppo embrionale e neonatale.

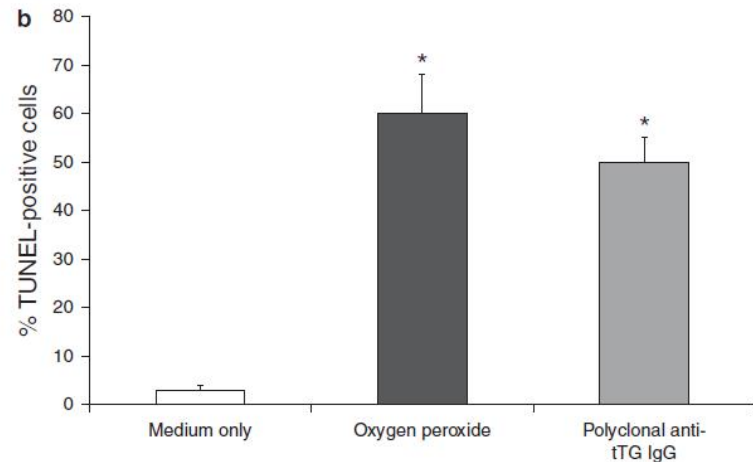
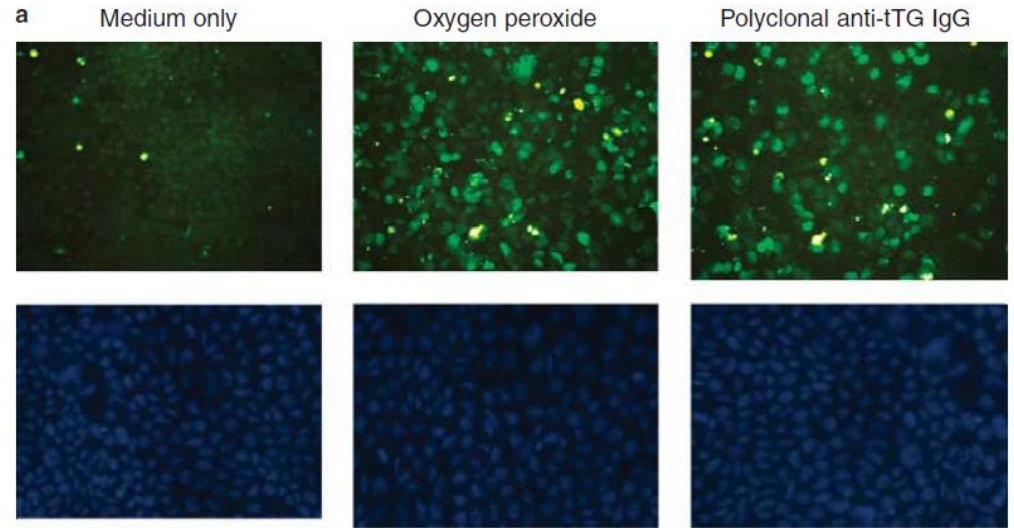
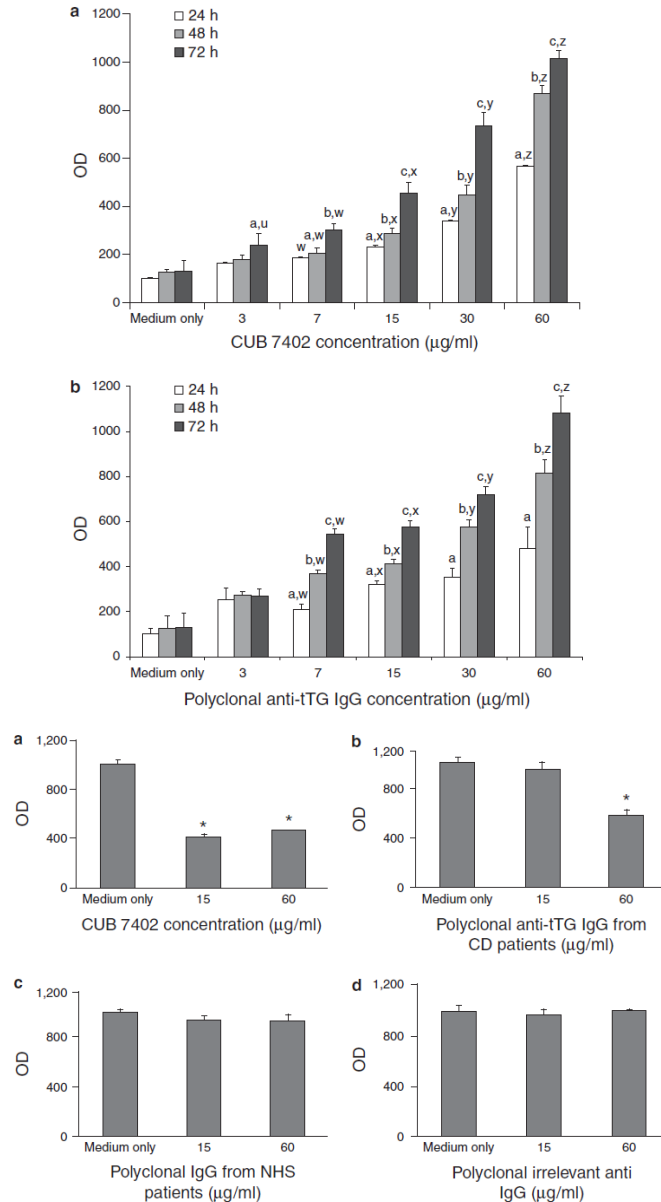
Malattia autoimmune



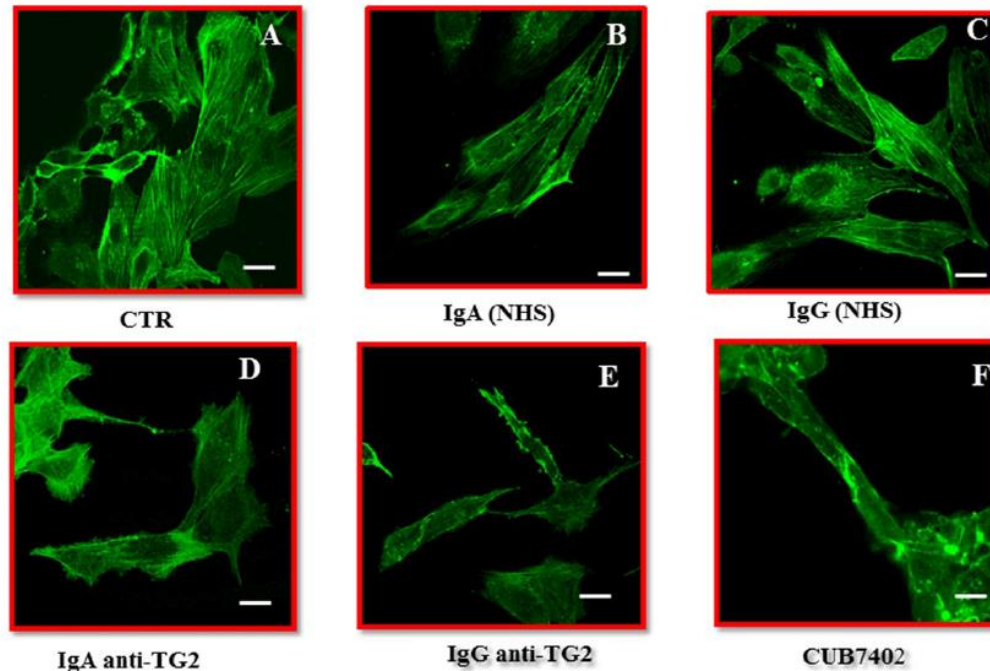
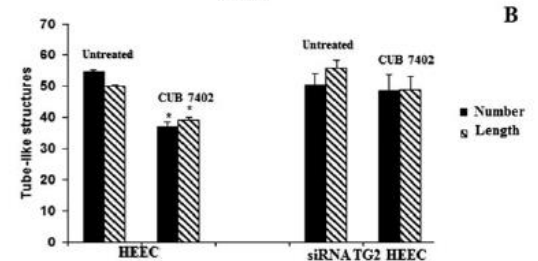
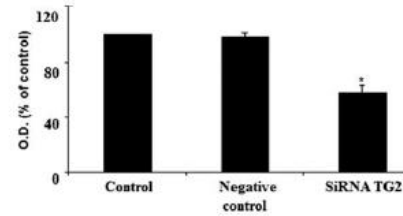
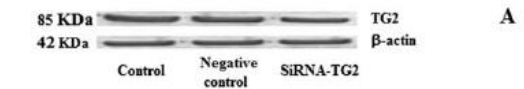
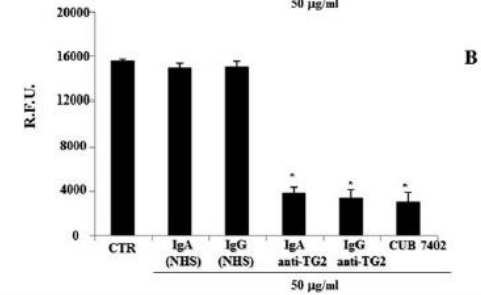
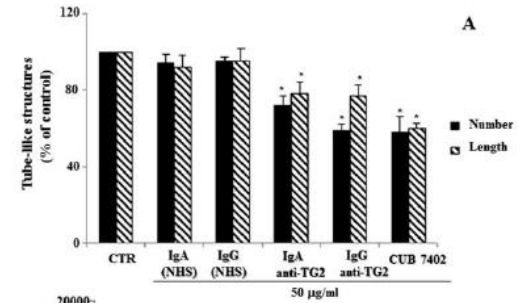
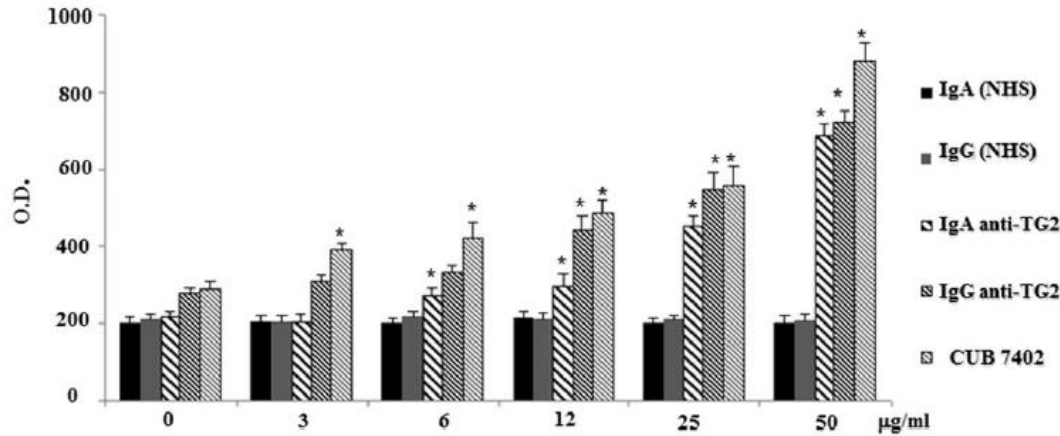
Meccanismi di danno placentare nella MC



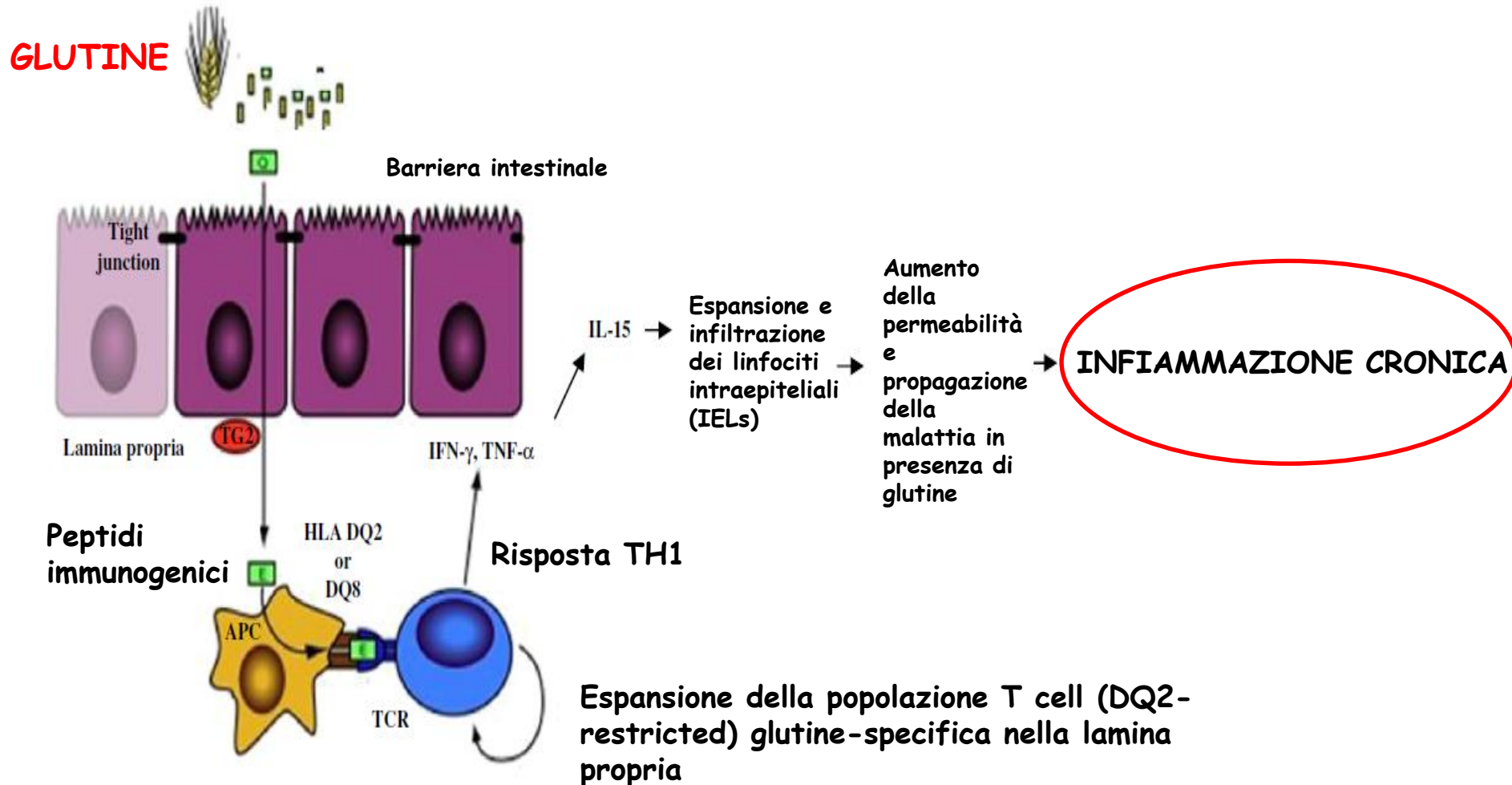
Gli anticorpi anti-TG inibiscono l'invasività placentare inducendo apoptosi delle cellule di trofoblasto



Gli anticorpi anti-TG interferiscono negativamente con il processo di angiogenesi placentare



Meccanismo infiammatorio

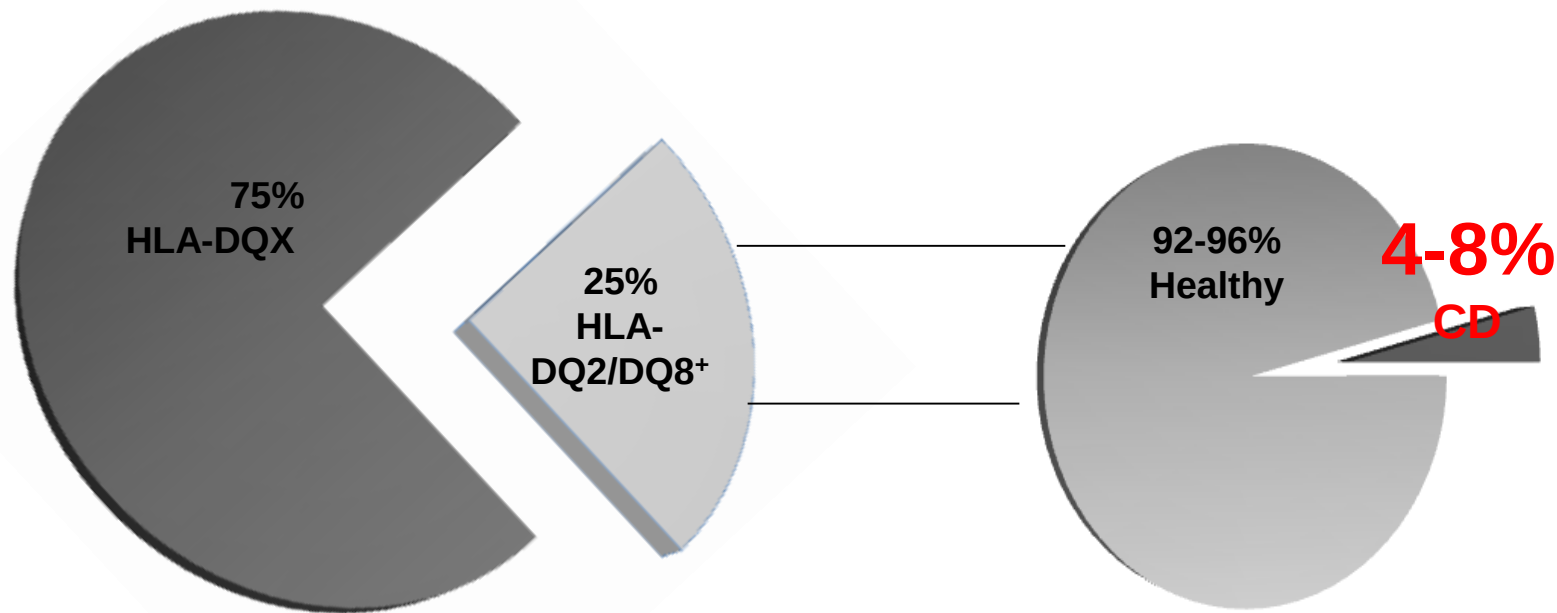


AMBULATORIO ABORTIVITA' SPONTANEA RICORRENTE

Polo Scienze della Salute della Donna e del Bambino

- **Diagnosi di celiachia nel 3-4% delle pazienti che giungono nell'ambulatorio dell'abortività spontanea ricorrente.**
- **Ricarica IgA totali, IgA anti Transglutaminasi, valutazione gastroenterologo, endoscopia con biopsia.**
- **Prevalenza dell'aplotipo HLA DQ2/DQ8+ nell'abortività ricorrente sine causa in assenza di morbo celiaco.**

Prevalenza di HLA-DQ2/DQ8 nella popolazione generale e in quella celiaca



L' assenza dell'aplotipo HAL-DQ 2/8 rende improbabile l'insorgenza della celiachia

2016



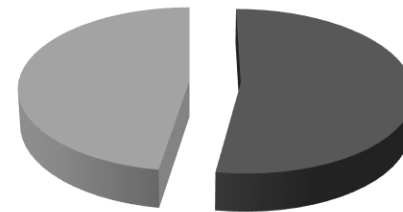
Human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 prevalence in recurrent pregnancy loss women

D'Ippolito S, Gasbarrini A, Castellani R, Rocchetti S, Sisti GL,
Scambia G, Di Simone N.

Human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 prevalence in recurrent pregnancy loss women



CTR
(n=55)



RPL
(n=97)

■ HLA DQ2/DQ8-
■ HLA DQ2/DQ8+

P value

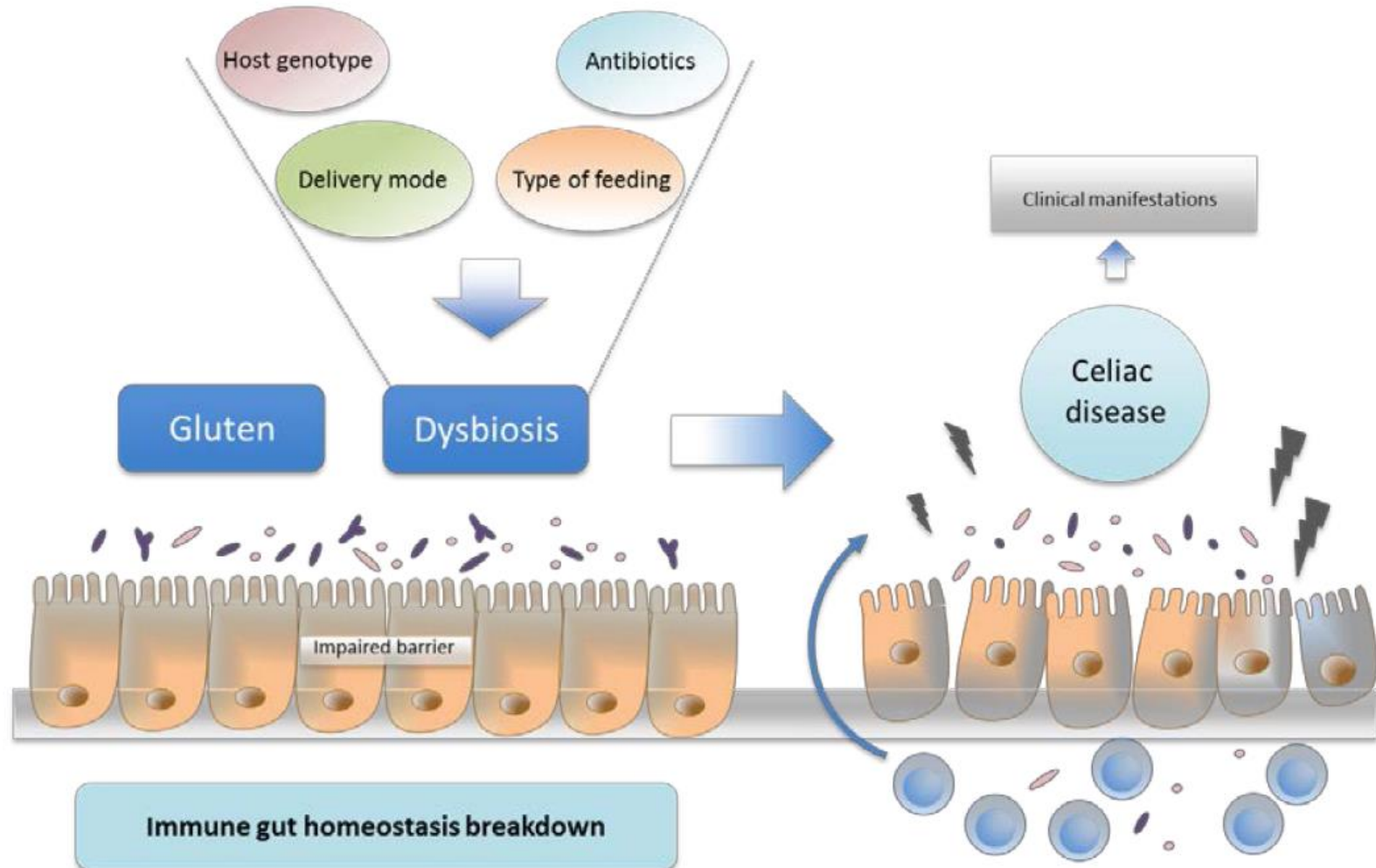
HLA DQ2/DQ8+
n
(%)

13
(23.6%)

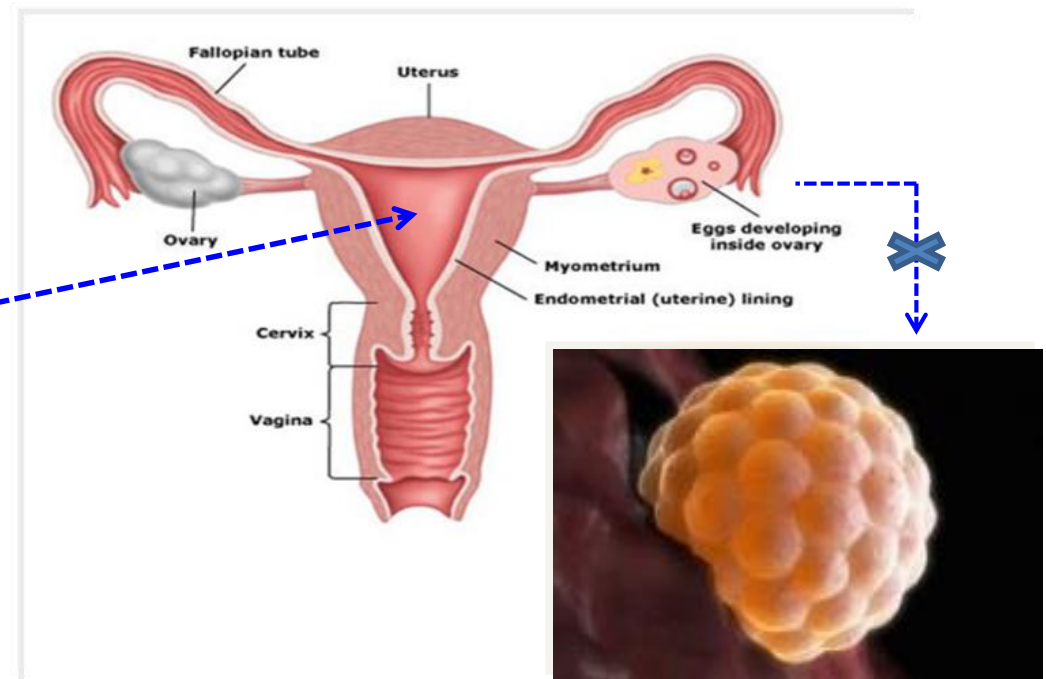
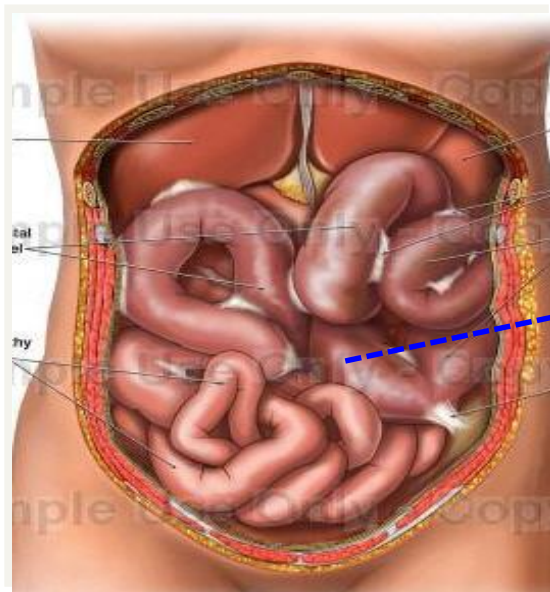
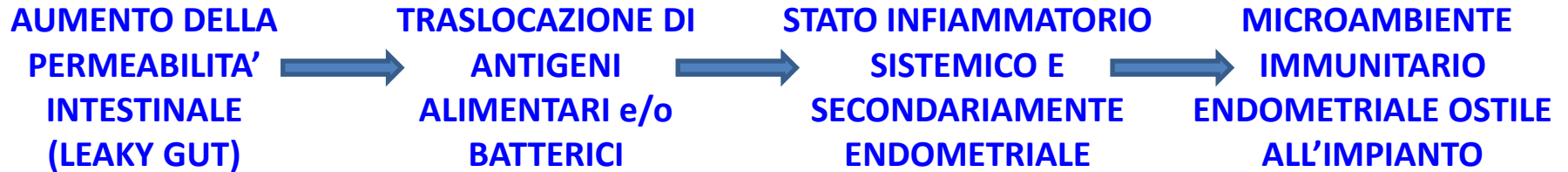
51
(52.6%)

<0.01*

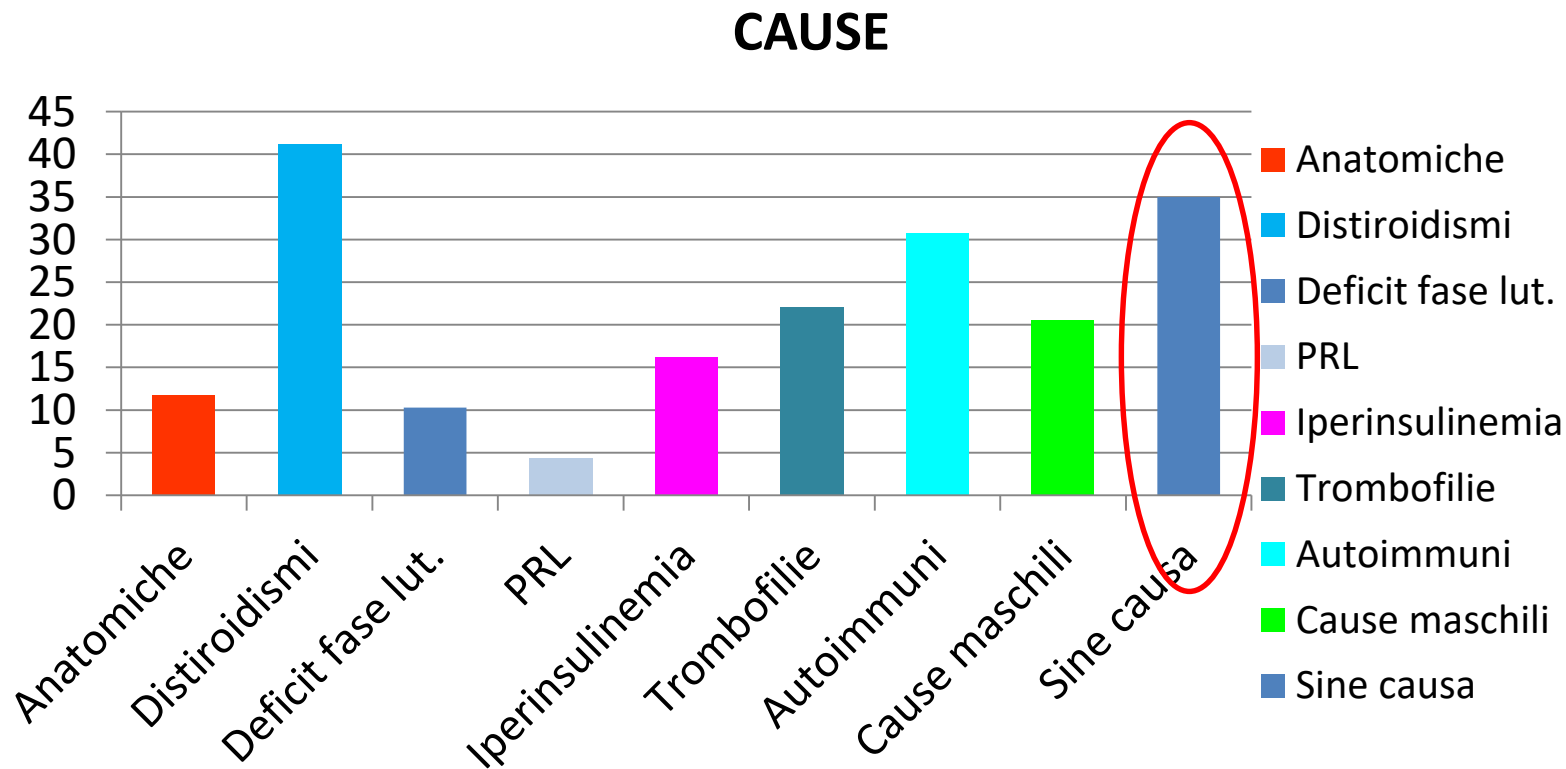




Solo nella paziente celiaca???

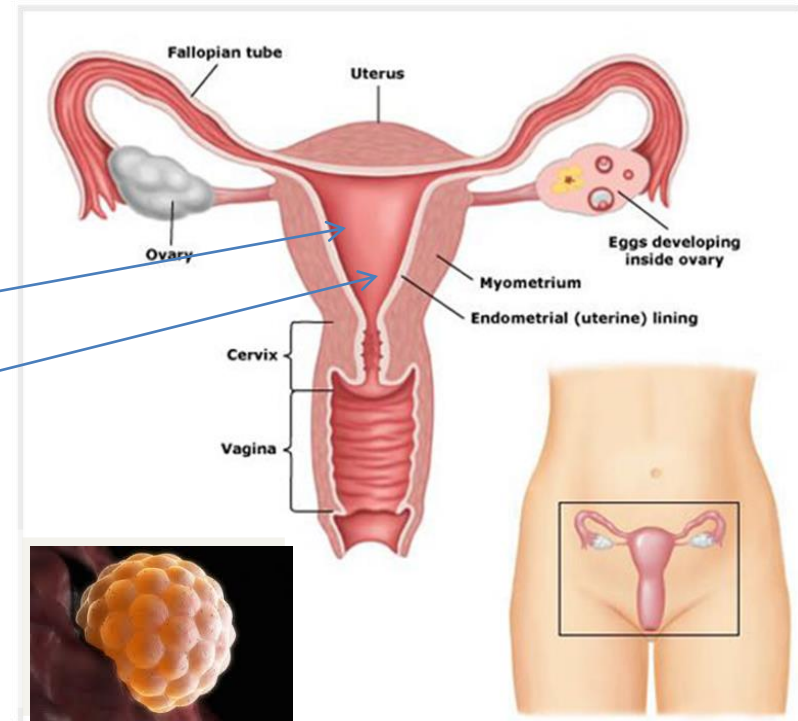
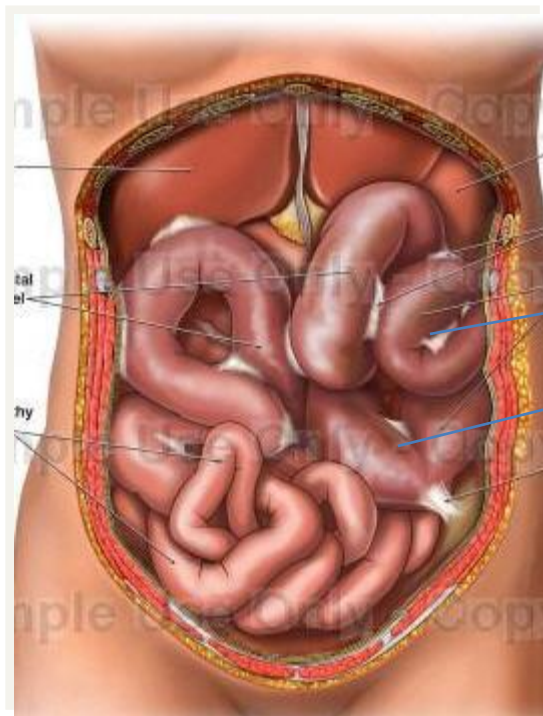


Ambulatorio «Abortività Spontanea Ricorrente (ASR)»



Ipotesi di studio nell'abortività ricorrente sine causa

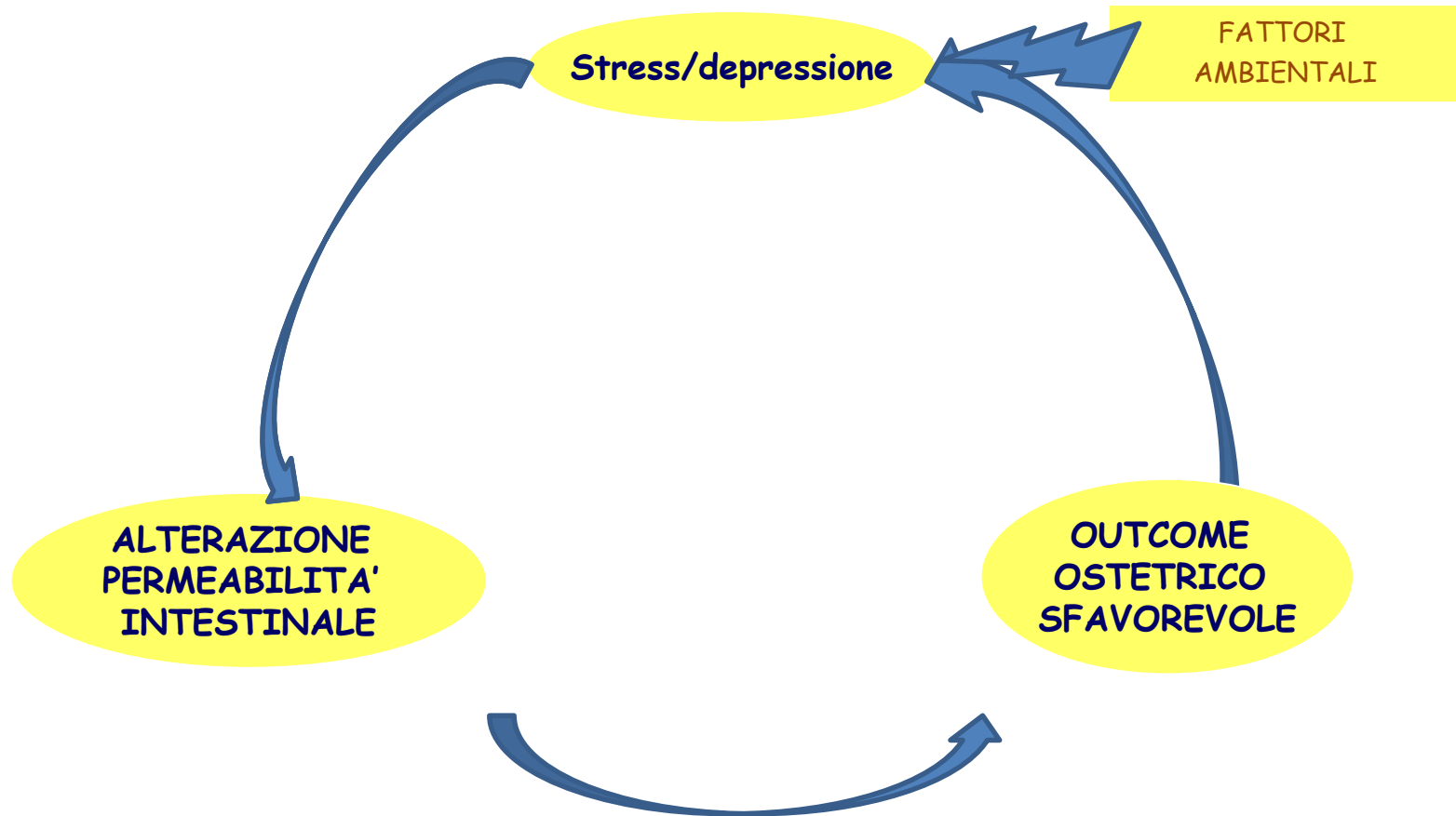
L'aumento della permeabilità intestinale ed il passaggio di molecole antigeniche a livello sistemico potrebbe modificare il microambiente immunitario endometriale ed interferire con l'impianto della blastocisti?



Leaky gut and recurrent pregnancy loss: new hypothesis of endometrial damage

Di Simone N, Tersigni C, D'Ippolito S, Valenza V, Di Nicuolo F, Marana R, Masciullo V, Scaldaferrì F, Malatucca F, De Waure C, Gasbarrini A, Scambia G.

Submitted



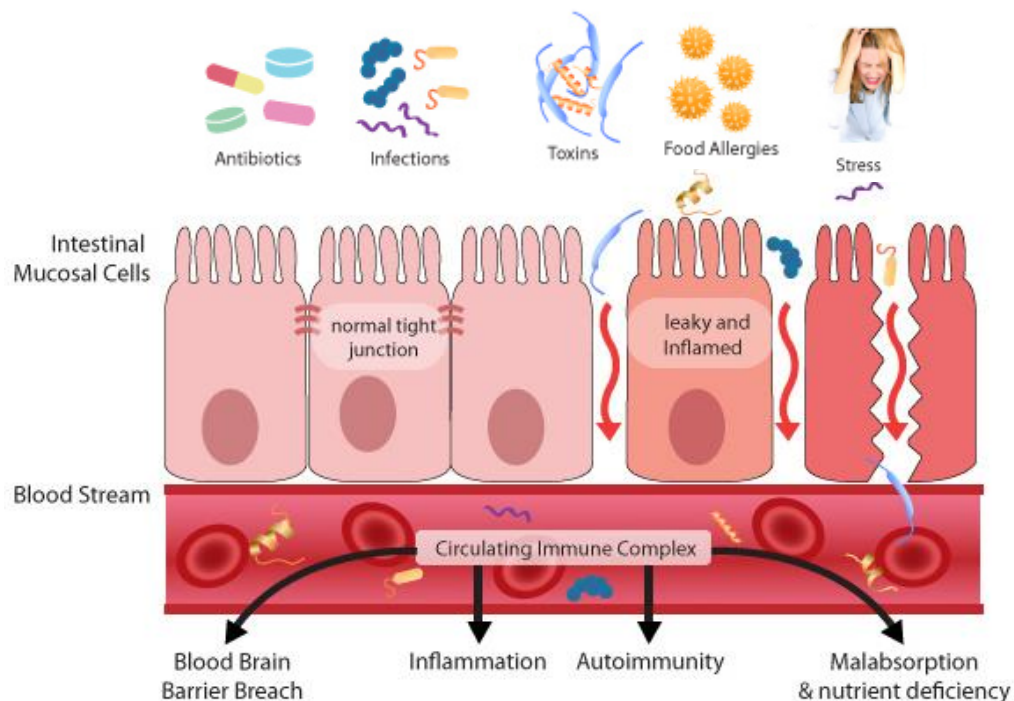
Alonso C et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol Motil.* 2012

Gareau MG et al. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008

Zareie M et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006

TEST DI PERMEABILITA' INTESTINALE

1



GRUPPO DI STUDIO (N: 70)



GRUPPO DI CTRL (N:30)



Somministrazione *per os* di
10 ml di soluzione acquosa
contenente 50 uCi di
 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ e
200 ml di acqua

Raccolta delle urine delle
24 h successive.
Calcolo della clearance
del $^{51}\text{Cr-EDTA}$

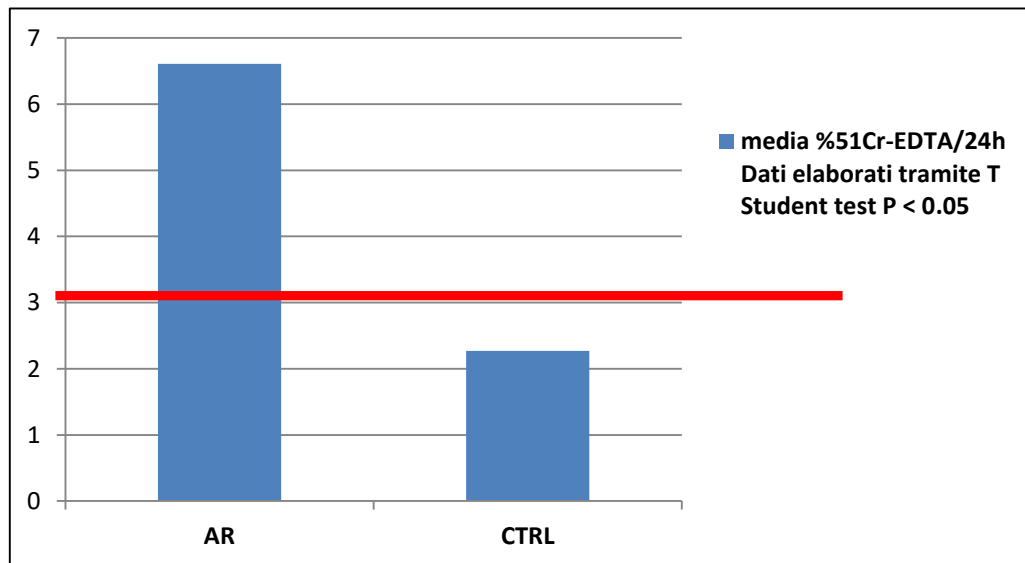
CUT OFF:
3% $^{51}\text{Cr-EDTA}$ / 24 H

Se l'escrezione del
 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ / 24 H > 3% → LEAKY GUT
"intestino gocciolante"

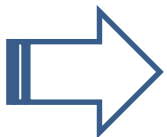
RISULTATI

- Valutazione della permeabilità intestinale (PI)

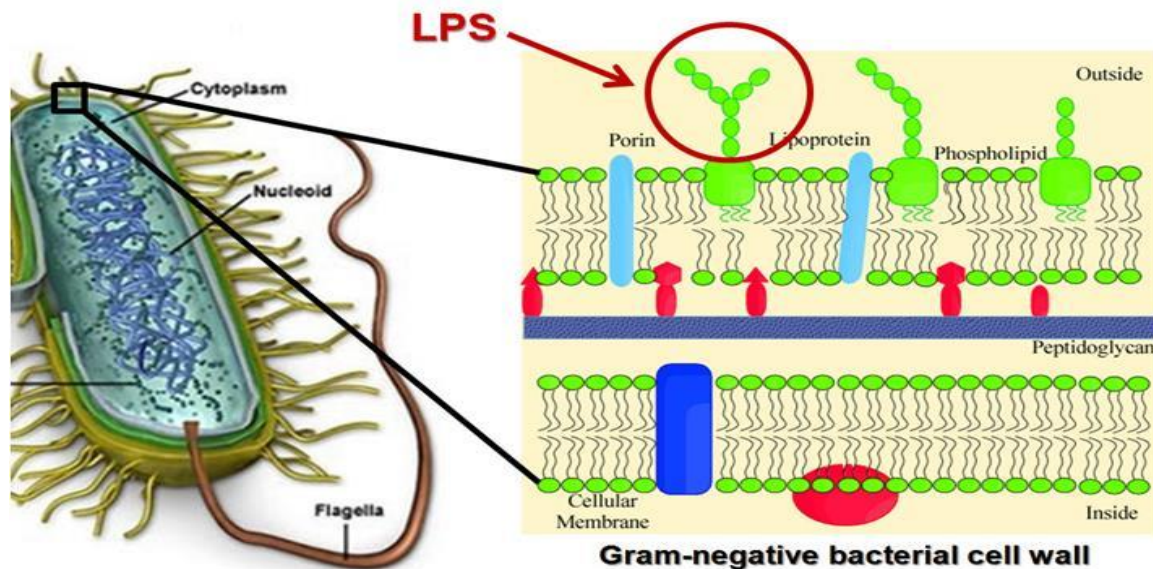
TEST DI PERMEABILITA' INTESTINALE	GRUPPO DI STUDIO (n:70)	GRUPPO DI CONTROLLO (n:30)
PI ALTERATA	64	0
PI NORMALE	6	30



**pazienti affette da AR *sine causa* e sintomi GI del gruppo di studio:
aumento significativo della permeabilità intestinale indicativa della condizione clinica
di Leaky Gut rispetto ai controlli**



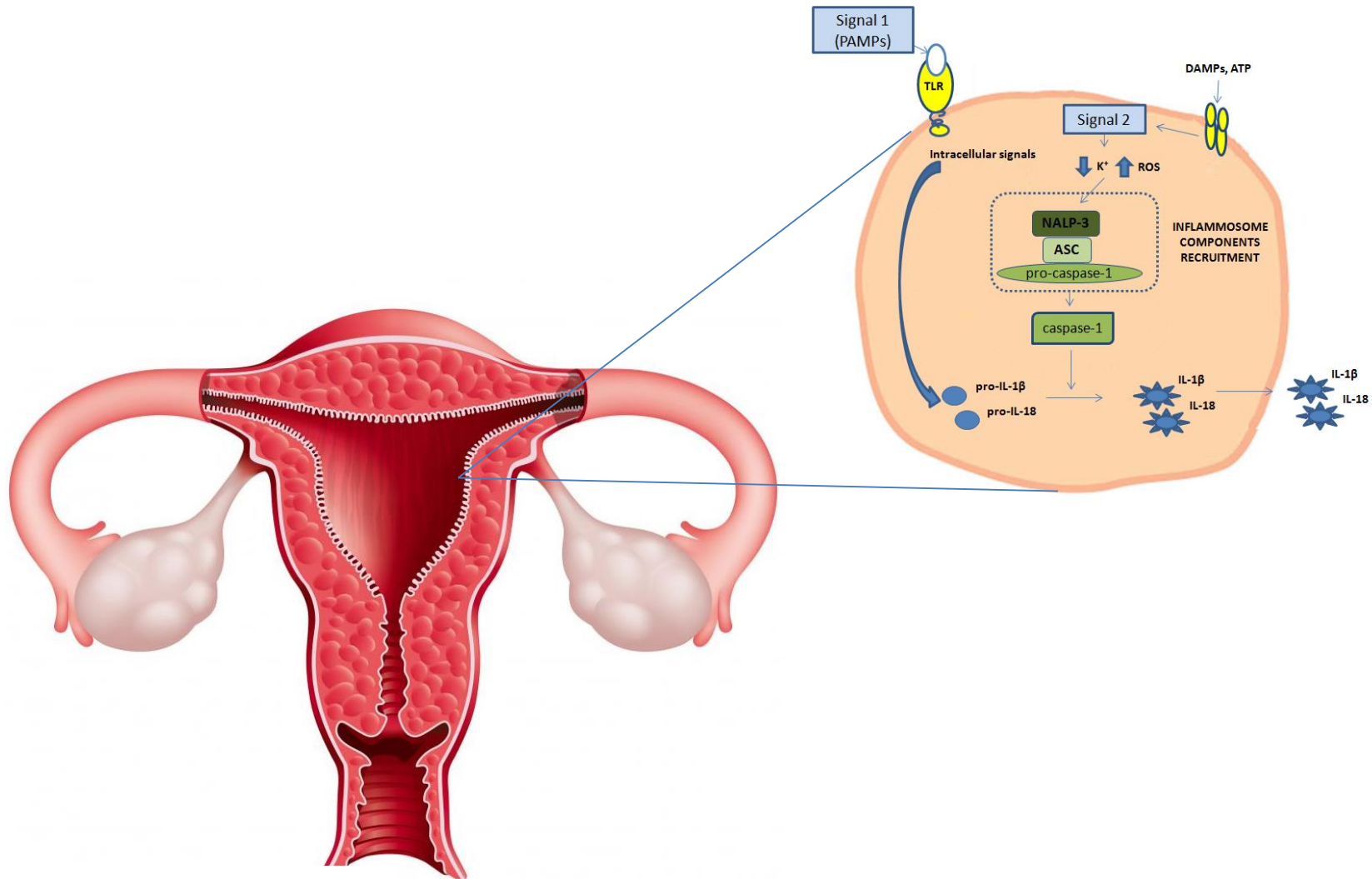
Lipopolysaccharide (LPS) is a bacterial product



LPS LEVELS
(EU/ml)

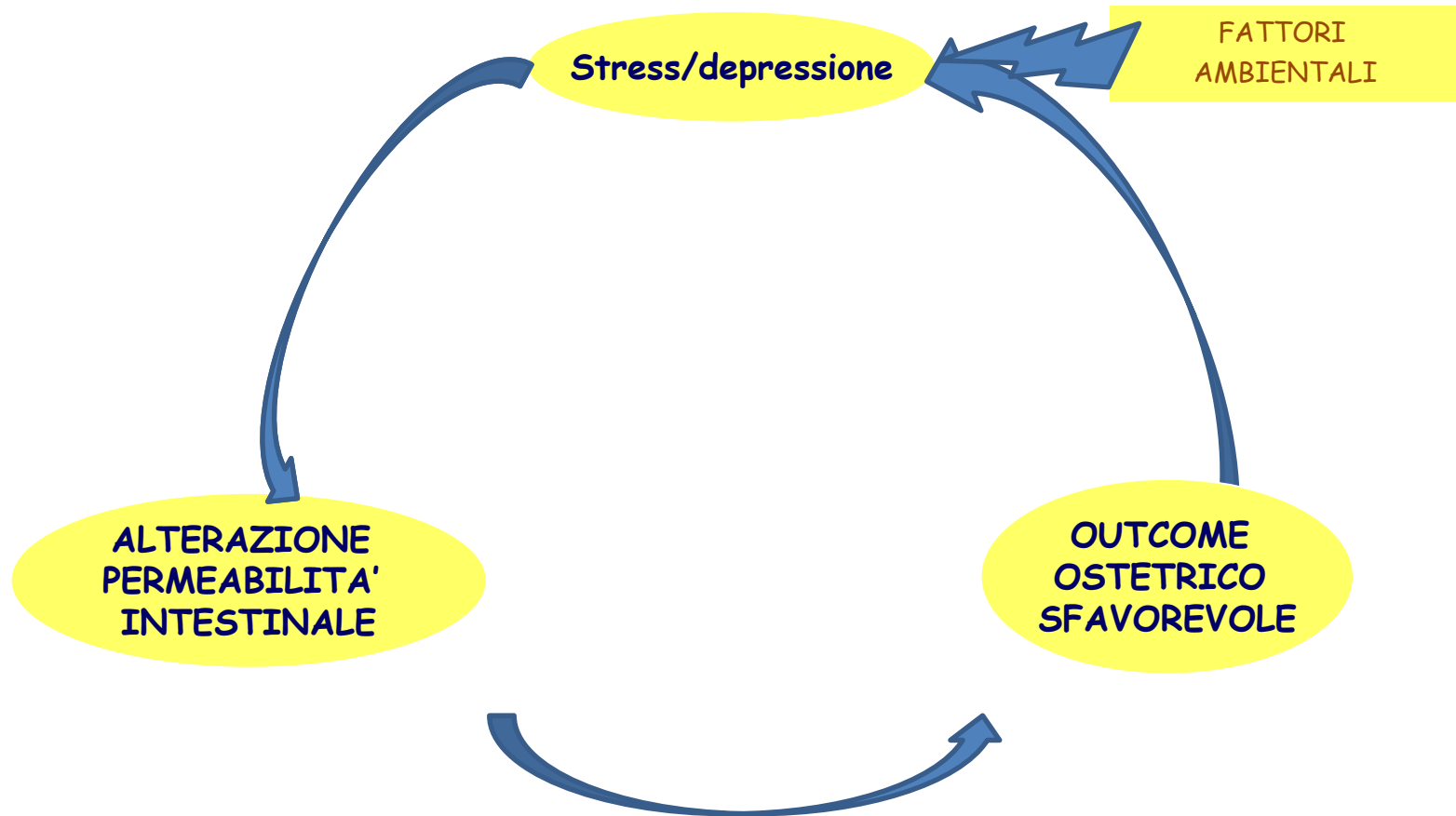
RPL	CTR	
0,792± 0,62	0,433± 0,22	P<0,05

ROLE OF ABNORMAL ACTIVATION OF INFLAMMOSOME NALP-3 AS A CAUSE OF REDUCED ENDOMETRIAL RECEPTIVITY



Inflammosome in the human endometrium: further step in the evaluation of the “maternal side”

Silvia D'Ippolito, M.D.,^a Chiara Tersigni, M.D.,^a Riccardo Marana, M.D., Ph.D.,^{a,b} Fiorella Di Nicuolo, Ph.D.,^a Raffaele Gaglione, M.D.,^a Esther Diana Rossi, M.D., Ph.D., M.I.A.C.,^c Roberta Castellani, L.T.,^a Giovanni Scambia, M.D., Ph.D.,^a and Nicoletta Di Simone, M.D., Ph.D.^a



Alonso C et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol Motil.* 2012

Gareau MG et al. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008

Zareie M et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut.* 2006



La psicoterapia permette alla donna di riconciliarsi con l'aborto, attribuendo una identità di «figlio» al bambino abortito.

Dopo un percorso di accoglienza e di accettazione della perdita del figlio, tale percorso prevede un periodo forte di elaborazione del lutto e sostiene la donna nel desiderio di una nuova gravidanza.

F Malatacca



Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Ambulatorio Abortività Spontanea Ricorrente
info.esami@virgilio.it



GRAZIE