



Poronienia nawracające

D. Ware Branch, MD, Mark Gibson, MD, Robert M. Silver, MD

N Engl J Med 2010;363:1740-47

Artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku przedstawiającego częsty problem kliniczny. Następnie przedstawiono dane przemawiające za różnymi strategiami postępowania oraz przegląd oficjalnych wytycznych, jeśli takie zostały opracowane. Na koniec artykułu autorzy proponują własne zalecenia kliniczne.

Trzydziestodwuletnia kobieta zgłasza się na wizytę po trzech kolejnych poronieniach. Przed poronieniami była w ciąży, która zakończyła się sukcesem. Pacjentka nie ma problemów zdrowotnych, nie przeżyła żadnych operacji. W przypadku pierwszego poronienia krwawienie z dróg rodnych i skurcze wystąpiły w 7 tygodniu ciąży, a badanie ultrasonograficzne wykazało pusty pęcherzyk ciążowy wielkości odpowiadającej 6-tygodniowej ciąży. W kolejnej ciąży zgłosiła się z objawami poronienia w 8 tygodniu. Trzecie poronienie zdiagnozowano w badaniu ultrasonograficznym, w którym stwierdzono martwy zarodek odpowiadający wielkością 7,5-tygodniowej ciąży. Jak powinny wyglądać diagnostyka i postępowanie w takim przypadku?

Problem kliniczny

Poronienie jest samoistnym zakończeniem ciąży przed 20 tygodniem jej trwania (w Polsce przed 22 tygodniem ciąży – przyp. tłum.). W 10% przypadków poronieniu towarzyszą objawy kliniczne, w kolejnych 20% stwierdza się jedynie przejściowe zwiększenie

stężenia ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej we krwi w okresie okołomiesiączkowym.¹ Większość poronień następujących przed 10 tygodniem ciąży spowodowana jest aneuploidiami wynikającymi z losowych, niedziedzicznych przypadków nierozdzielenia chromosomów w czasie gametogenezy. Im wcześniejsze poronienie, tym większe prawdopodobieństwo, że doszło do niego w takim mechanizmie.² Częstość poronień zależy od wieku matki i jest większa w przypadku kobiet poniżej 18 roku życia oraz po 35 roku życia, wzrasta też wraz z liczbą przebytych poronień oraz porodów.³ Gwałtowne zwiększenie częstości poronień obserwowane u kobiet po 35 roku życia częściowo tłumaczone jest rosnącym odsetkiem aneuploidii związanym ze starzeniem się oocytów.^{2,3}

Poronienia nawracające, definiowane jako utrata trzech lub więcej następujących po sobie ciąż, zdarzają się u około 1% par starających się o dziecko.⁴ Ten odsetek jest większy niż wynikałoby to wyłącznie z rachunku prawdopodobieństwa, co sugeruje obecność pewnych predyspozycji u niektórych par. Ponieważ ryzyko kolejnego poronienia jest podobne po dwóch i po trzech poronieniach, wielu specjalistów uznaje dwa następujące po sobie poronienia jako wystarczające uzasadnienie do wdrożenia diagnostyki nawracających poronień.^{5,6} Dwa kolejne poronienia

występują u około 5% par w okresie rozrodczym, a odsetek ten jest jeszcze większy u kobiet 35-letnich i starszych. W wielu przypadkach, mimo przeprowadzanej diagnostyki, nie udaje się stwierdzić przyczyny, w innych – rozpoznania nieistotne z punktu widzenia głównego problemu prowadzą do niepotrzebnego leczenia.

Większość kobiet z nawracającymi poronieniami traci ciążę na wczesnym etapie jej trwania – w badaniu USG najczęściej nie udaje się uwidocznnić prawidłowego zarodka lub dochodzi do zatrzymania rozwoju ciąży przed 10 tygodniem, chociaż objawy poronienia (krwawienie z dróg rodnych oraz skurcze macicy) mogą pojawić się dopiero po 10 tygodniu. Za znaczną część nawracających wczesnych poronień odpowiedzialne są aneuploidie zarodków, chociaż ich udział jest mniejszy niż w przypadku sporadycznych poronień.⁷ Późne poronienia (zgon płodu po 10 tygodniu ciąży, zwykle przed 15-16 tygodniem) występują znacznie rzadziej u kobiet z nawracającymi poronieniami.⁸ Także przyczyny i ryzyko nawrotu są w tych przypadkach odmienne od wczesnych poronień.

Nawracające poronienia są stresującym problemem. Często przyczyną pozostaje nieznana lub jest wieloczynnikowa, pojawiają się problemy w komunikacji między parą a lekarzem, co prowadzi do narastającej frustracji po obydwu stronach.

University of Utah, Health Sciences Center (D.W.B., M.G., R.M.S.) oraz Intermountain Healthcare (D.W.B.), Salt Lake City. Adres do korespondencji: Dr Branch; University of Utah Health Sciences Center, 30 N. 1900 East, 28200 SOM, Salt Lake City, UT 84132; e-mail:ware.branch@hsc.utah.edu.

RYCINA 1. Przegroda macicy widoczna w badaniu rezonansu magnetycznego w płaszczyźnie wieńcowej



Strzałka wskazuje jednolite dno trzonu macicy, co odróżnia macicę z przegrodą od rzadziej występującej macicy dwurożnej. Gwiazdka wskazuje samą przegrodę macicy.

Strategie i dowody naukowe

Ocena kliniczna

Lekarz powinien określić naturę poprzednich strat ciąży, zwłaszcza w aspekcie rzeczywistego wieku ciąży, w którym dochodziło do jej obumarcia (a nie okresu, w którym występowały objawy). Należy zebrać dokładny wywiad lekarski i ginekologiczno-położniczy, uwzględniając cechy charakterystyczne dla zespołu antyfosfolipidowego (np. zakrzepica lub wewnątrzmaciczny zgon płodu) lub istnienia wad rozwojowych macicy (np. tyłozgięcie). Źle kontrolowana cukrzyca⁹ lub choroby tarczycy¹⁰ we wczesnym okresie ciąży związane są z ryzykiem poronienia, jednak prawidłowe wyrównanie tych stanów niweluje to ryzyko. Badania w kierunku tych chorób nie są zalecane w przypadku, kiedy diagnostyka skierowana jest wyłącznie na poronienia nawracające. Otyłość,¹¹ palenie tytoniu,¹² picie alkoholu¹⁴ oraz umiarkowane lub nadmierne spożycie kofeiny¹⁴ mogą być związane ze sporadycznymi poronieniami, ale ich związek z nawracającymi poronieniami nie był przedmiotem gruntownych badań i nie jest potwier-

dzony. Nie ma dowodów na to, że aktywność fizyczna, włączając aktywność seksualną oraz ćwiczenia fizyczne, może być przyczyną poronienia.

U 5-15% kobiet z nawracającymi poronieniami stwierdza się istotne klinicznie miano przeciwciał antyfosfolipidowych, w porównaniu z 2-5% całej populacji pacjentek położniczych.¹⁵ Miano przeciwciał antyfosfolipidowych może przejściowo wzrastać w wyniku przebytego zakażenia, dlatego do rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego upoważniają jedynie dodatnie wyniki dwóch badań wykonanych w odstępie co najmniej 12 tygodni. Powszechne u pacjentek z nawracającymi poronieniami stało się badanie przesiewowe w kierunku trombofilii, chociaż nie ma przekonujących dowodów, że jest to postępowanie uzasadnione. Badania kliniczno-kontrolne wykazały niewielką zależność (iloraz szans 2-3) między nawracającymi poronieniami a trombofiliami spowodowanymi mutacją Leiden czynnika V oraz mutacją G20210A genu protrombiny.¹⁶ Ta zależność wydaje się większa w przypadku wewnątrzmacicznego zgonu płodu po 20 tygodniu ciąży niż w nawracających poronieniach wczesnych

ciąży, a w wielu dużych prospektywnych badaniach kohortowych nie wykazano istotnego związku między trombofilia a sporadycznymi poronieniami.¹⁷⁻¹⁹ Co więcej, wiele postaci trombofilii występuje powszechnie w populacji ogólnej i większość obciążonych nimi kobiet nie ma problemów z donoszeniem ciąży.

Wady macicy, najczęściej macica łukowata i przegroda macicy (ryc. 1) stwierdzane są u 10-25% kobiet z poronieniami nawracającymi i tylko u 5% z grupy kontrolnej.²⁰ Towarzystwa lekarskie zalecają w związku z tym ocenę jamy macicy (przede wszystkim w celu poszukiwania przegrody) u pacjentek z nawracającymi poronieniami (tabela). Uważa się, że w przypadku macicy z przegrodą za powtarzające się poronienia odpowiada niedostateczne ukrwienie endometrium.

W 3-6% przypadków nawracających poronień któreś z partnerów (częściej kobieta) jest nosicielem zrównoważonej aberracji chromosomowej.²¹ Najczęściej stwierdzanym zaburzeniem jest translokacja zarówno wzajemna, jak i robertsonowska (obejmująca dwa homologiczne lub niehomologiczne chromosomy akrocentryczne [chromosomy 13, 14, 15, 21, 22]) (ryc. 2).²¹ Ocena kariotypu rodziców jest badaniem kosztownym i nie zawsze finansowanym przez ubezpieczyciela. Nie wykazano, aby leczenie dostępne w takich przypadkach (zapłodnienie pozaustrojowe [*in vitro* fertilization, IVF] z zastosowaniem genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej) poprawiało wyniki w porównaniu z próbami samoistnego poczęcia, zatem część par może zdecydować się na pominięcie oceny kariotypu w diagnostyce.

Chociaż jest to kontrowersyjne, część specjalistów zaleca parom z nawracającymi poronieniami badanie kariotypu tkanek pochodzących z poronienia. Ma to na celu uniknięcie niepotrzebnych badań i ewentualnego leczenia, poza tym potwierdzona aneuploidia zarodka daje większe szanse na powodzenie kolejnej ciąży.²² Jeśli z powodu niepowodzenia hodowli komórkowej badanie kariotypu nie jest możliwe, można rozważyć ba-

TABELA

Ocena pacjentki z nawracającymi poronieniami*

Ocena	Komentarz
<p>Wywiad lekarski Jeżeli to możliwe, określ rodzaje poronienia i wiek ciążowy, w którym do nich dochodziło</p> <p>Oceń cechy charakterystyczne dla zespołu antyfosfolipidowego</p> <p>Oceń, czy wywiad pacjentki wskazuje na istnienie wady macicy (np. podejrzenie w poprzednich badaniach USG lub podczas operacji chirurgicznej w jamie brzusznej)</p> <p>Sprawdź, czy pacjentka nie urodziła wcześniej dziecka z wadą wrodzoną</p> <p>Oceń pacjentkę pod kątem klinicznych objawów mogących sugerować chorobę tarczycy lub cukrzycę</p> <p>Badanie przedmiotowe Przeprowadź badanie ginekologiczne, zwracając szczególną uwagę na nieprawidłowości dotyczące trzonu i szyjki macicy Zbadaj pacjentkę pod kątem innych objawów przedmiotowych sugerujących chorobę tarczycy lub cukrzycę</p> <p>Zalecane badania dodatkowe[†] Antykoagulant tocznia, przeciwciała antykardiolipinowe, przeciwciała przeciw β_2-glikoproteinie I</p> <p>Sonohisterografia</p> <p>Analiza chromosomów obojga partnerów</p> <p>Analiza chromosomów zarodka</p> <p>Inne badania laboratoryjne (np. ocena tyreotropiny lub badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy), jeżeli wskazują na to dane z wywiadu lub badania przedmiotowego</p>	<p>Najczęściej do straty ciąży dochodzi na etapie przedzarodkowym lub zarodkowym, czyli przed 10 tygodniem ciąży, chociaż objawy mogą pojawić się później</p> <p>Obejmują one zakrzepicę, obumarcie płodu, choroby autoimmunologiczne oraz małopłytkowość</p> <p>Przebyte powikłania położnicze w postaci porodu przedwczesnego czy położenia miednicowego wskazują na możliwą wadę macicy</p> <p>Wada wrodzona sugeruje możliwość nieprawidłowości kariotypu jednego z rodziców, chociaż część pacjentów z aberracjami chromosomowymi nie ma obciążonego wywiadu</p> <p>Wyniki badania w kierunku antykoagulantu tocznia mogą być dodatnie lub ujemne, obecność przeciwciał antykardiolipinowych i przeciw β_2-glikoproteinie I mają znaczenie kliniczne tylko w przypadkach miana średniego lub wysokiego określonego w danym laboratorium, zespół antyfosfolipidowy można rozpoznać w przypadku dwóch dodatnich wyników badań wykonanych w odstępie co najmniej 12 tygodni</p> <p>Sonohisterografia i histerosalpingografia są nieinwazyjnymi badaniami przesiewowymi stosowanymi w ocenie macicy i kształtu jej jamy, MR, histeroskopia lub oba badania mogą wnieść więcej informacji, ale są odpowiednio bardziej kosztowne i inwazyjne, a każde z wymienionych badań ma swoją przydatność w wykrywaniu wad macicy</p> <p>Ocena kariotypu rodziców jest droga i nie każdy ubezpieczyciel pokrywa koszty badania, ponieważ opcje terapeutyczne są ograniczone i nie zwiększają skutecznością prób samodzielnego poczęcia, część par może zdecydować się na pominięcie tego badania w trakcie diagnostyki</p> <p>Badanie kariotypu zarodka jest kontrowersyjne, jednak jego aneuploidia daje lepsze rokowanie dotyczące kolejnej ciąży, dzięki czemu można uniknąć dalszych niepotrzebnych badań i leczenia</p>

*MR – rezonans magnetyczny.

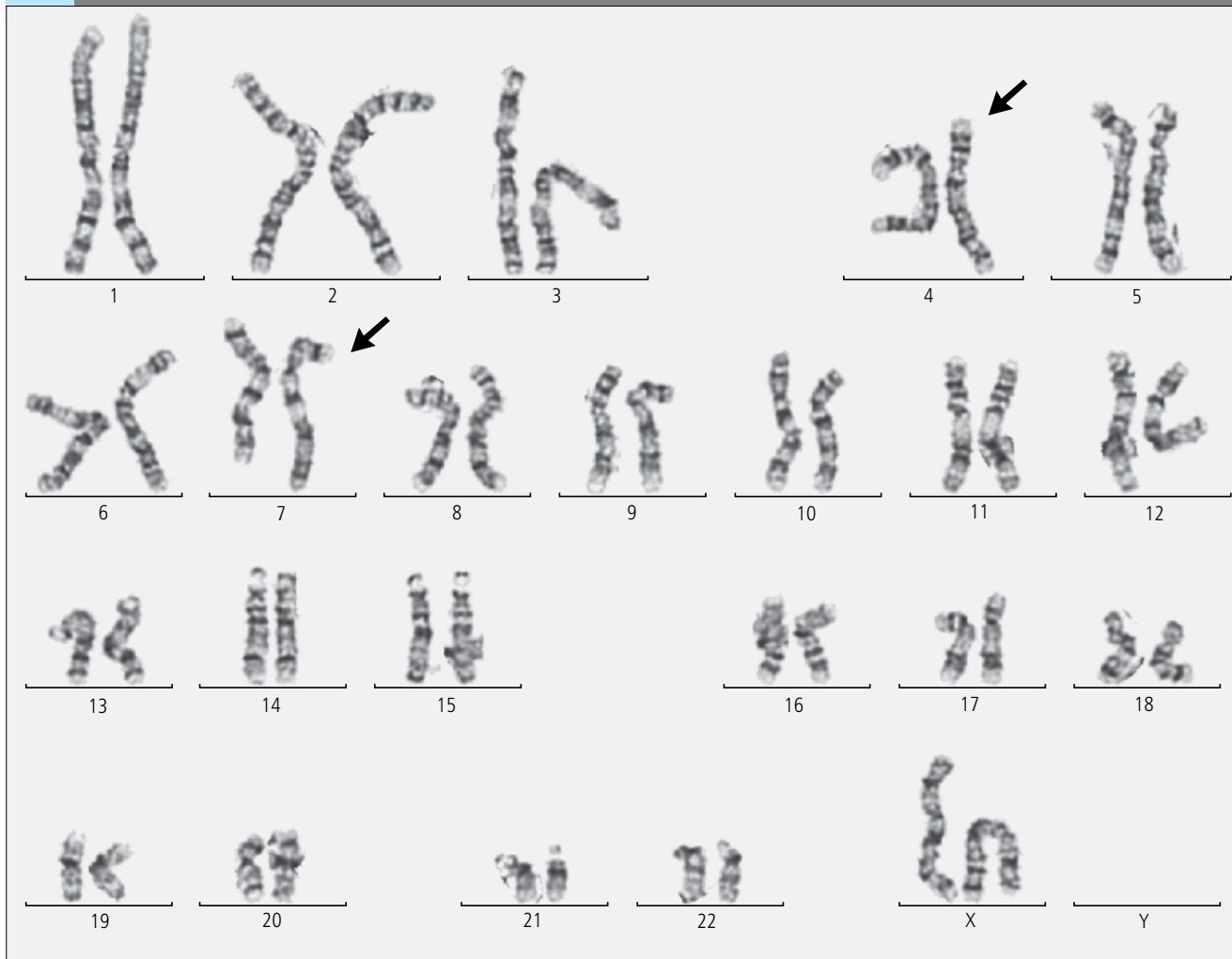
†Nie zaleca się rutynowego przeprowadzania badań w kierunku chorób tarczycy, cukrzycy, zespołu policystycznych jajników, wrodzonych trombofilii, zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz zaburzeń autoimmunologicznych.

danie techniką porównawczej hybrydyzacji genomowej. To badanie dostarcza większości informacji dostępnych po analizie cytogenetycznej, dodatkowo pozwala także na ocenę mniejszych regionów chromosomo-

wych niż klasyczne badanie kariotypu. Należy jednak zauważyć, że techniki mikromacierzy wykorzystujące metodę porównawczej hybrydyzacji genomowej nie dają możliwości wykrycia translokacji zrównoważonych.

Chociaż teoretycznie każdy rodzaj zakażenia bakteryjnego czy wirusowego obejmującego macicę może spowodować poronienie, brakuje danych potwierdzających rolę zakażeń w etiologii nawracających poronień. W ra-

RYCINA 2. Kariotyp pokazujący zrównoważoną translokację, 46 XX, t(4,7)(q27,1q13.2) u kobiety z nawracającymi poronieniami



Strzałki wskazują chromosomy objęte translokacją. Obrazy kariotypów wykorzystano dzięki uprzejmości Arthura Brothmana, PhD, University of Utah Health Sciences Center.

mach standardowej diagnostyki poronień nawracających nie zaleca się zatem wykonywania badań przesiewowych w kierunku chlamydii, ureaplazmy czy innych czynników zakaźnych.

Podobnie jest z niedoborem progesteronu w fazie lutealnej (skutkującym nieodpowiednim przygotowaniem endometrium do implantacji). Mimo że jest to jeden z proponowanych mechanizmów poronienia, skrinig niewydolności lutealnej byłby badaniem problematycznym, gdyż nie istnieją jasno określone zakresy norm dla stężenia progesteronu, które u różnych osób mogą się znacząco różnić, a pomiary

tego hormonu nie korelują ściśle z innymi markerami funkcji endometrium.^{23,24} Z tego powodu diagnostyka tej domniemanej przyczyny poronień zarówno w postaci datowania endometrium drogą badania histologicznego, jak i pomiarów stężenia progesteronu nie jest zalecana.

Niektórzy klinicyści zalecają badania immunologiczne, takie jak ocena antygenów HLA oraz badanie immunoreaktywności organizmu matki w stosunku do antygenów ojca lub określanie populacji leukocytów. Podstawą tego jest hipoteza, że poronienia nawracające mogą być spowodowane przez immunologiczne odrzucenie tkanek zarodka

podobne do odrzucania półalogenicznego przeszczepu. Większość ekspertów nie popiera wykonywania tego rodzaju badań, ponieważ nie ma jednoznacznych dowodów na aloimmunologiczną przyczynę poronień nawracających u ludzi, podobnie nie ma dowodów, aby badania skrinigowe w kierunku aloimmunizacji i jej leczenie w potwierdzonych przypadkach poprawiało wyniki kliniczne.

Postępowanie

Rokowanie u kobiet z nawracającymi poronieniami w wywiadzie jest często pomyślne, nawet bez podejmowania jakiegokolwiek interwencji. W jednym

z największych badań poświęconych pacjentkom z idiopatycznymi nawracającymi poronieniami,²⁶ które objęło kobiety w wieku średnio 32,7 roku, z kolejnymi, następującymi po sobie poronieniami (średnio 4,2), w grupie placebo wskaźnik żywych urodzeń wyniósł 65%. W innym badaniu uzyskano jeszcze lepszy wynik, stosując jedynie intensywny nadzór położniczy, częstsze wizyty oraz badania USG w czasie ciąży, począwszy od najwcześniejszych jej etapów przez cały pierwszy trymestr,^{25,27} co przyczyniło się prawdopodobnie do lepszego samopoczucia ciężarnych.

Leczenie przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych obejmujących kobiety z nawracającymi poronieniami i powtarzającymi się dodatnimi wynikami badań w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych wykazano poprawę wskaźnika żywych urodzeń przy stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej w dawkach profilaktycznych (tj. 5000 jednostek podskórnie dwa razy na dobę) wraz z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym.^{28,29} Taka strategia postępowania stała się standardem w leczeniu nawracających poronień związanych z zespołem antyfosfolipidowym, chociaż w dwóch innych badaniach poświęconych kobietom z tym zespołem nie wykazano istotnej poprawy wskaźnika żywych urodzeń podczas stosowania profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej z kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach w porównaniu z samym kwasem acetylosalicylowym.^{30,31} W przeciwieństwie do poprzednich badań te ostatnie objęły kobiety z niskimi mianami przeciwciał. W ich trakcie stosowano heparynę drobnocząsteczkową (zamiast niefrakcjonowanej), a w grupie pacjentek otrzymujących jedynie kwas acetylosalicylowy uzyskano wysokie wskaźniki żywych urodzeń. Poprawę wskaźników urodzeń uzyskano także w niektórych,³² ale nie wszystkich badaniach³³ oceniających skuteczność heparyny stosowanej w profilaktyce choroby zakrzepowej

(z lub bez kwasu acetylosalicylowego) u pacjentek z wrodzoną trombofilią i nawracającymi poronieniami lub zgonem płodu w wywiadzie. Zatem rola tego rodzaju terapii w profilaktyce poronień nawracających pozostaje kontrowersyjna. Pacjentki z zakrzepicą w wywiadzie, u których zdiagnozowano zespół antyfosfolipidowy lub wrodzoną trombofilie, powinny otrzymywać odpowiednią dawkę heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej.³⁴

W przypadku kobiet z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej etiologii powszechną praktyką stało się empiryczne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, profilaktycznych dawek drobnocząsteczkowej heparyny lub obu. W dwóch ostatnich kontrolowanych badaniach randomizowanych, poświęconych pacjentkom z niewyjaśnionymi poronieniami nawracającymi, nie wykazano, aby zastosowanie małych dawek samego kwasu acetylosalicylowego³⁵ lub w połączeniu z drobnocząsteczkową heparyną^{35,36} przyniosło w tej grupie poprawę wskaźników żywych urodzeń. Tego rodzaju postępowanie jest zatem zalecane wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Postępowanie w przypadku wad macicy

U pacjentek z nawracającymi poronieniami, u których stwierdzono przegrodę macicy, większość ekspertów zaleca histeroskopowe wycięcie zmiany. To zalecenie oparte jest na retrospektywnym, niekontrolowanym badaniu obserwacyjnym oraz opisach przypadków.^{37,38} Brakuje jednak danych wspierających tę praktykę, które pochodziłyby z dobrze zaplanowanych badań, a przegroda macicy stwierdzana jest także u kobiet z prawidłowo przebiegającymi ciążami.³⁹ Przeciwnie chirurgicznej korekcie przegrody macicy u nieródek przemawiają duże prawdopodobieństwo ciąży oraz dobre wyniki położnicze uzyskiwane u pacjentek niepoddawanych zabiegom operacyjnym.⁴⁰ Operacyjna korekta macicy dwurożnej lub jednoróżnej jest zabiegiem znacznie bardziej inwazyjnym i związanym z większą liczbą po-

wikłań niż resekcja przegrody. Leczenie operacyjne w takich przypadkach nie jest zalecane, zwłaszcza że u większości kobiet z macicą dwurożną lub jednoróżną wyniki położnicze są dobre.

Postępowanie w przypadku zaburzeń genetycznych

Chociaż rokowanie zależy od rodzaju aberracji, wyniki u par z translokacjami zrównoważonymi są lepsze niż należałoby oczekiwać. Ogólnie szansa na urodzenie zdrowego potomstwa sięga nawet 70% bez podejmowania jakiegokolwiek interwencji.⁴¹ Ryzyko urodzenia dziecka z częściową trisomią spowodowaną niezrównoważeniem translokacji jest niewielkie i nie przekracza 1%. W celu uniknięcia tego ryzyka wprowadzono metodę genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej towarzyszącej IVF, jednak duże prawdopodobieństwo narodzin dziecka z prawidłowym lub zrównoważonym kariotypem bez podejmowania jakiegokolwiek interwencji stawia przydatność tej metody pod znakiem zapytania.

Aby zwiększyć prawdopodobieństwo ciąży w programach IVF u par z prawidłowym kariotypem zalecano genetyczny skrining zarodków na podstawie badania pojedynczych blastomerów, co miałoby zapobiec transferom zarodków o nieprawidłowym kariotypie. Skuteczność takiego działania nie znalazła jednak potwierdzenia w prawidłowo przeprowadzonych badaniach randomizowanych. Również wśród kobiet przechodzących IVF, u których ryzyko poronienia było większe ze względu na wiek, zastosowanie genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej nie zwiększyło istotnie szansy na urodzenie dziecka, co potwierdzono w badaniach randomizowanych.⁴³ Częściowo można to tłumaczyć mozaicyzmem wczesnych zarodków, będącym przyczyną rozbieżności między kariotypem pobranego do badania blastomeru a kariotypem rozwijającego się zarodka. Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz brak przekonujących dowodów na korzyść stosowania genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej u par z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przy-

czynnie, metoda ta nie jest zalecana.⁴⁴ Potencjalną metodą mogącą poprawić wyniki genetycznego przedimplantacyjnego skriningu zarodków może okazać się stosowana na ciałkach kierunkowych technika macierzy z wykorzystaniem porównawczej hybrydyzacji genomowej, cechująca się większą rozdzielczością. Pozwala ona na ocenę kariotypu zapłodnianego oocytu. Aby jednak ocenić jej przydatność w grupie par z nawracającymi poronieniami, konieczne są dalsze badania.

Interwencje immunologiczne

Jedną z hipotetycznych przyczyn nawracających poronień jest zaburzona odpowiedź immunologiczna matki na aloantygeny płodu. Randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność procedury polegającej na immunizacji kobiety leukocytami partnera, nie wykazało poprawy wskaźnika żywych urodzeń,²⁶ w związku z czym Food and Drug Administration (FDA) wymaga od ośrodków przeprowadzających tego rodzaju terapię uzyskania zgody na stosowanie produktu biologicznego w celach badawczych. Ponadto wyniki badania przeglądowego bazy Cochrane, w którym przeanalizowano siedem prac, wykazały, że terapia dożylnymi preparatami immunoglobulin nie poprawia istotnie wskaźnika żywych urodzeń wśród par z nawracającymi poronieniami w wywiadzie.⁴⁵

Kwestie nierozstrzygnięte

Niektórzy specjaliści kwestionują związek nawracających poronień z przeciwciałami antyfosfolipidowymi, a powołany y ostatnio międzynarodowy zespół badawczy stwierdził, że więcej informacji na ten temat wniosą standaryzowane badania przeciwciał antyfosfolipidowych z potwierdzeniem wyniku w centralnym laboratorium referencyjnym.⁴⁶ Leczenie przeciwzakrzepowe jest powszechnie zalecane pacjentkom z nawracającymi poronieniami i dodatnimi przeciwciałami antyfosfolipidowymi w wywiadzie i jest to postępowanie zgodne z opublikowanymi wytycznymi, aczkolwiek rozbieżne wyniki najnowszych badań wzbudziły kontrowersje wśród specjalistów.

Leczenie kobiet z nawracającymi poronieniami będących nosicielkami wrodzonej trombofilii nie zostało poddane szczegółowej ocenie, dlatego nie dysponujemy wytycznymi dotyczącymi jego ewentualnej skuteczności. Obecnie oczekiwane są wyniki zakończonego niedawno badania oceniającego skuteczność leczenia drobnocząsteczkową heparyną i kwasem acetylosalicylowym u kobiet z nawracającymi poronieniami i wrodzoną trombofilią (Low Molecular Weight Heparin and/or Aspirin in Prevention of Habitual Abortion, Clinical Trials.gov number, NCT009596211). Wyniki wcześniejszych badań nie wskazywały, aby leczenie drobnocząsteczkową heparyną i kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach przynosiło korzyści u pacjentek z nawracającymi poronieniami.^{35,36} Obecnie trwają również badania dotyczące leczenia drobnocząsteczkową heparyną kobiet z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie (Prevention of Unexplained Recurrent Abortion by Enoxaparin [NCT00740545] oraz Effectiveness of Dalteparin Therapy as Intervention in Recurrent Pregnancy Loss [NCT00400387]).

Za część przypadków sporadycznych lub nawracających poronień odpowiedzialne są prawdopodobnie nieprawidłowości genetyczne niewykrywalne w standardowej ocenie kariotypu. Z większym ryzykiem poronienia wiąże się kilkanaście chorób monogenowych. Za poronienia nawracające może odpowiadać nieprawidłowa inaktywacja chromosomu X, częściowy mozaicyzm łożyska, nieprawidłowości plemnikowego DNA oraz niewielkie delecje lub addycje wykrywane metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej (patrz ryc. 1 w dodatku dostępnym wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org).^{47,48}

Zwiększone ryzyko poronienia obserwowane jest wśród pacjentek z licznymi śródściennymi i podśluzówkowymi mięśniakami macicy.^{49,50} Korzyści z miomektomii pozostają niepewne i oparte są jedynie na doniesieniach o lepszych wynikach położniczych po operacji niż przed nią. Rozleglejsza interwencja chirurgiczna,

mająca na celu usunięcie mięśniaków drogą laparoskopii lub laparotomii, stanowi ryzyko w kontekście przyszłych ciąż (np. zagrożenie pęknięciem macicy), a jej wpływ na prawdopodobieństwo kolejnego poronienia jest niepewny.^{49,50}

Ryzyko nawracających poronień może być większe u kobiet z zespołem policystycznych jajników.⁵¹ Ryzyko kolejnego poronienia u pacjentek z nawracającymi poronieniami i obrazem zespołu policystycznych jajników w badaniu USG nie jest jednak większe od ryzyka wśród kobiet z nawracającymi poronieniami bez tego zespołu.⁵² Również ryzyko poronienia po indukcji owulacji nie jest większe w grupie kobiet z zespołem policystycznych jajników w porównaniu z pozostałymi pacjentkami.⁵³ Okazało się, że supresja hormonu luteinizującego długo działającymi agonistami gonadoliberyny (gonadotropin releasing hormone, GnRH) u kobiet z zespołem policystycznych jajników, nawracającymi poronieniami oraz nadmiernym wydzielaniem hormonu luteinizującego nie ma wpływu na wskaźnik udanych ciąż, co wykazano w randomizowanym badaniu kontrolowanym.⁵¹ W niektórych badaniach wykazano, że kobiety z nawracającymi poronieniami charakteryzuje większa insulinooporność w porównaniu z kobietami o podobnym wskaźniku masy ciała bez problemów z płodnością. Dotyczyło to także pacjentek nieobciążonych zespołem policystycznych jajników.⁵⁴ Dość skąpe dane wskazują na brak skuteczności metforminy w zmniejszaniu ryzyka poronienia u kobiet z nawracającymi poronieniami i zespołem policystycznych jajników.⁵⁵

Wytyczne

Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadkach nawracających poronień opublikowały: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG),⁵ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)²⁵ oraz American Society for Reproductive Medicine (ASRM).⁶ Zalecenia przedstawione poniżej są w dużej mierze zgodne z tymi wytycznymi (tabela).

Wnioski i zalecenia

U pacjentki z nawracającymi poronieniami, jak w przypadku przedstawionym na wstępie artykułu, należy zebrać dokładny wywiad medyczny (z naciskiem na epizody zakrzepicy u pacjentki lub w rodzinie, choroby autoimmunologiczne lub klinicznie jawną cukrzycę, lub choroby tarczycy), przeprowadzić badania w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych, wad macicy i ewentualnie ocenić kariotyp partnerów. U pacjentek z rozpoznany zespół antyfosfolipidowy w kolejnej ciąży zalecamy stosowanie profilaktycznych dawek heparyny i kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, chociaż jesteśmy świadomi, że najnowsze badania kwestionują stosowanie heparyny u kobiet bez trombofilii w wywiadzie. Biorąc pod uwagę wyniki ostatnich badań, w których nie wykazano, aby leczenie przeciwzakrzepowe przynosiło korzyści u pacjentek z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie, aktualnie nie zalecamy terapii heparyną w tej grupie. Większość specjalistów zaleca, aby przed próbą zajścia w kolejną ciążę usuwać histeroskopowo przegrodę macicy lub inne zmiany modelujące jamę macicy, brakuje jednak danych potwierdzających, że ta strategia poprawia wyniki. W przypadku par, w których jedno lub oboje są nosicielami zrównoważonej translokacji, część specjalistów zaleca program IVF z genetyczną diagnostyką przedimplantacyjną, jednak w porównaniu z próbami samoistnego poczęcia jest to procedura kosztowna i nie udowodniono jej skuteczności. Badanie kariotypu tkanek pochodzących z kolejnego poronienia może mieć wpływ na stan emocjonalny pary, jednak jego prognostyczne znaczenie jest niewielkie, podobnie wpływ, jaki wynik badania ma na podejmowanie dalszych decyzji klinicznych. Należy informować parę, że w stosunku do wielu interwencji medycznych powszechnie stosowanych w przypadkach nawracających poronien brakuje rzetelnych dowodów potwierdzających ich skuteczność, a sama obserwacja jest postępowaniem racjonalnym, zważywszy,

że u dwóch trzecich z tych par kolejna ciąża zakończy się sukcesem mimo niepodjęcia jakiegokolwiek leczenia.

Nie zgłoszono żadnego konfliktu interesów w związku z powyższym artykułem.

Stosowne oświadczenia autorów dostępne są wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.

From the New England Journal of Medicine 2010; 363:1740-47. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010, 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
2. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:17-24.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
4. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-11.
5. ACOG practice bulletin: management of recurrent early pregnancy loss. No. 24. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, February 2001.
6. Patient's fact sheet: recurrent pregnancy loss. Birmingham, AL: American Society for Reproductive Medicine, 2008.
7. Sullivan AE, Silver RM, LaCourse DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104:784-8.
8. Branch DW, Heuser C. Recurrent miscarriage. In: Carrell DT, Peterson CM, eds. *Reproductive endocrinology and infertility: integrating modern clinical and laboratory practice*. New York: Springer, 2010:281-96.
9. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988;319:1617-23.
10. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, MacCallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8.
11. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
12. Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health* 2000;24:413-20.
13. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 2004;160:661-7.
14. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):279.e1-279.e8.
15. Branch DW, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. In: Queenan JT, ed. *High-risk pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007: 60-72.
16. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
17. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005;106:517-24.
18. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20.
19. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115:5-13.
20. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-6.

21. Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66:237-40.
22. Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678-82.
23. Duggan MA, Brashert P, Ostor A, et al. The accuracy and interobserver reproducibility of endometrial dating. *Pathology* 2001;33:292-7.
24. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common use. *Fertil Steril* 1994;62:54-62.
25. The investigation and treatment of women with recurrent miscarriage. RCOG guideline no. 17. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2003.
26. Ober C, Karrison T, Odem RR, et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:365-9.
27. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-71.
28. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.
29. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
30. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13. [Erratum, *Obstet Gynecol* 2002;100:1361.]
31. Laskin CA, Spitzer K, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
32. Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-9.
33. Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):281.e1-281.e5.
34. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: Suppl: 844S-866S.
35. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
36. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
37. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:311-7.
38. Valli E, Vaquero E, Lazzarin D, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:240-4.
39. Ashton D, Amin HK, Richart RM, Neuwirth RS. The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1988;72:28-30.
40. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril* 2006;85:700-5.
41. Engels H, Eggemann T, Caliebe A, et al. Genetic counseling in Robertsonian translocations der (13; 14): frequencies of reproductive outcome and infertility in 101 pedigrees. *Am J Med Genet* 2008;146A:2611-6.
42. Keymolen K, Staessen C, Verpoest W, et al. A proposal for reproductive counseling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2009;24:2365-71.

- 43.** Staessen C, Platteau P, Van Assche E, et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004;19:2849-58.
- 44.** The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee for the American Society for Reproductive Medicine. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008;90:5 Suppl: S136-S143.
- 45.** Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2: CD000112.
- 46.** Report of the Obstetric Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13 April 2010. *Lupus* (in press).
- 47.** Warren JE, Silver RM. Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:84-95.
- 48.** Warren JE, Turok DK, Maxwell TM, Brothman AR, Silver RM. Array comparative genomic hybridization for genetic evaluation of fetal loss between 10 and 20 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114:1093-102.
- 49.** Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
- 50.** Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
- 51.** Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:1508-11.
- 52.** Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612-5.
- 53.** Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.
- 54.** Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487-90.
- 55.** Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646-58.