

■ ABORTO

Riccardo Morgera

Servizi Ambulatoriali e Day Service Ostetrico-Ginecologico,
Casa di Cura Ospedale Internazionale, Napoli

L'aborto rappresenta una tematica complessa e articolata nei suoi aspetti clinici, medico-legali e normativi. La nostra valutazione sarà focalizzata inizialmente sui risvolti medico-legali dell'aspetto clinico, per poi fare delle riflessioni sull'interruzione volontaria della gravidanza (IVG). Per aborto si intende "l'interruzione della gravidanza entro il 180° giorno di gestazione, corrispondente a 25 settimane e 5 giorni"; il computo dei giorni parte dall'inizio dell'ultima mestruazione.

Per quanto riguarda la classificazione, la prima grande distinzione riguarda l'aborto spontaneo e l'aborto provocato; l'aborto spontaneo è una patologia della gravidanza, mentre l'aborto provocato può essere (volontario e regolamentato dalla legge 194/78, "accidentale da cause tossiche e/o traumatiche", criminoso se applicato al di fuori della legge 194/78 o come conseguenza di lesioni personali). L'aborto si può, inoltre, classificare come completo, quando il prodotto del concepimento è stato espulso totalmente; incompleto, quando è stato espulso solo in parte; interno o ritenuto, quando il prodotto del concepimento non è vitale e rimane nella cavità uterina.

■ Aborto spontaneo

◆ Cause

Le **anomalie cromosomiche o anomalie genetiche** sono di gran lunga quelle più frequenti. Questo risponderebbe a una necessità di selezione naturale, per cui gli embrioni che presentano un assetto cromosomico alterato o un corredo genetico non adeguato sono destinati a interrompere la loro crescita.

Ultimamente sono state effettuate una serie di valutazioni riguardanti il rischio di aborto spontaneo, in presenza di anomalie cromosomiche, nelle pazienti sottoposte a tecniche di fecondazione assistita (ART). Sebbene il pregnancy rate, in caso di ART, si attesti intorno al 40%, il reale baby rate è ancora tra il 20-30%, a causa della possibilità di aborto spontaneo nel primo trimestre. Difatti, il rischio di aborto spontaneo, in pazienti sottoposte ad ART, è tra il 22 e il 63% e la principale causa è rappresentata da anomalie cromosomiche dell'embrione [1]. Tra i fattori che potrebbero essere implicati, in tale aumentato rischio, dobbiamo ricordare l'età materna avanzata, le alterazioni del cariotipo e/o il recupero di spermatozoi attraverso specifiche tecniche (Mesa-Tese).

Un recente studio metanalitico, invece, ha evidenziato che coppie infertili sottoposte ad ART non mostravano un rischio di anomalie cromosomiche superiore a quello riscontrato in pazienti che avevano concepito spontaneamente; presumibilmente tale dato era legato al fatto che, in caso di ART, i gameti selezionati erano di alta qualità e avrebbero dovuto ridurre il rischio di abortività cromosomica [2]. Si è visto, inoltre, come anomalie cromosomiche (aneuploidie) sono più frequenti in caso di abortività embrionaria (6^a-9^a settimana), rispetto alla fase pre-embionica, epoca nella quale non vi è ancora la visualizzazione ecografica dell'embrione (69,2% *vs* 9%) [3]. In tale gruppo sono da inserire anche le cause di abortività legate ad alterazioni del seme maschile, nelle quali è di frequente riscontro la frammentazione del DNA degli spermatozoi, con un rischio di alterazioni cromosomiche intorno al 15,2% in caso di azoospermia [4].

La **causa immunologica** è spesso associata a un gran numero di aborti. Questo tipo di aborto si spiega con il fatto che il prodotto del concepimento è un corpo estraneo per l'organismo della madre; durante la gravidanza esistono vari meccanismi che impediscono il rigetto, ma un alterato funzionamento della regolazione di questo sistema, che può avvenire a vari livelli e per diversi motivi, può essere la causa dell'interruzione della gravidanza. Si può quindi ipotizzare che durante la gravidanza fisiologica l'embrione protegge se stesso inducendo una risposta immune, sistemica e locale, caratterizzata dalla secrezione di citochine (Th2) che sopprimono la risposta cellulo-mediata a livello dell'interfaccia materno-fetale. Il trofoblasto, inoltre, rappresenta una barriera in grado di resistere all'attacco delle cellule T citotossiche convenzionali; infatti, durante la fase secretiva e nella decidua della gravidanza iniziale, il numero di cellule mononucleate reclutate aumenta del 70% (cellule NK) e il loro ruolo è proprio quello di controllare le infezioni locali e regolare il processo di neo-angiogenesi. In condizioni patologiche, al contrario, si produce uno sbilanciamento dell'equilibrio citochinico, con prevalenza di citochine (Th1), che trasformano le cellule NK in cellule LAK e, legandosi al trofoblasto tramite una secrezione di enzimi proteolitici, provocano la sua lisi, con il successivo fallimento della gravidanza. L'inizio della gravidanza è associato a un rimodellamento vascolare materno che deve adeguatamente sup-

portare lo sviluppo del prodotto del concepimento; le cellule NK supervisionano questo processo mediante il reclutamento di numerosi fattori che intervengono nella neo-angiogenesi vascolare, a livello della decidua basale, mentre in caso di abortività spontanea ricorrente è carente la loro presenza e/o azione [5].

Recentemente è stata evidenziata una correlazione tra disordini autoimmuni della tiroide e abortività; la malattia tiroidea autoimmune è la causa più frequente di ipotiroidismo in donne in età riproduttiva ed è spesso associata sia a infertilità, sia ad abortività spontanea. In particolare sono stati chiamati in causa due tipi di anticorpi antitiroide: l'anticorpo antiperossidasi e l'anticorpo antitireoglobulina; il meccanismo attraverso cui tali anticorpi agiscono è ancora controverso. La placenta umana produce diversi ormoni simili alla tireotropina, inclusa la tireotropina corionica e la beta-hCG; l'interazione tra gli anticorpi antitiroide e questi ormoni, in particolare con la beta-hCG, che nelle prime fasi della gravidanza è necessaria per un sufficiente apporto di progesterone, potrebbe essere la causa della successiva interruzione di gravidanza. In alternativa, si potrebbe speculare che gli anticorpi antitiroide, semplicemente, riflettano un'anomala risposta immunitaria, legata ad attivazione generalizzata del sistema immunologico. La presenza di anticorpi antitiroide rappresenterebbe il sintomo di un ipotiroidismo silente, rilevabile solo da lievi aumenti di TSH con FT4 e FT3 nella norma. Questa condizione, che risulta in genere priva di significato, potrebbe divenire clinicamente evidente in condizioni di aumentato fabbisogno, come in gravidanza, quando si ha una maggiore richiesta di ormone tiroideo. Si realizza così un quadro di reale ipotiroidismo che, soprattutto nelle prime fasi di gravidanza, sarebbe responsabile di alterazioni irreversibili sull'unità feto-placentare tali da portare all'aborto precoce.

Un recente studio ha voluto esaminare l'efficacia di una terapia con levotiroxina nell'outcome gravidico di pazienti con storia di abortività, evidenziando come, in corso di terapia, non si riscontravano differenze nella ricorrenza di abortività tra pazienti ipotiroidee ed eutiroidee [6]. Quindi, in presenza di ipotiroidismo subclinico, viene altamente raccomandato un trattamento a base di tiroxina; si è infatti osservato che le pazienti trattate hanno presentato un pregnancy-rate maggiore e una minore incidenza di abortività ripetuta [7].

La **relazione tra trombofilie acquisite** (sindrome degli antifosfolipidi primaria) e **congenite** (eterozigosi per il fattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina) e riproduzione è da tempo conosciuta, in quanto il successo dell'impianto prevede un perfetto equilibrio fra coagulazione, fibrinolisi e rimodellamento vascolare attraverso il processo dell'angiogenesi. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è uno di quei disturbi autoimmuni frequentemente associato a abortività ricorrente; nella patogenesi di tale disturbo potrebbe essere implicata la vasculopatia delle arterie spirali terminali [8]. Una percentuale variabile tra il 5 e il 15% delle donne con storia di abortività ripetuta presenta alti

titoli di anticorpi antifosfolipidi ed è estremamente importante, in tali pazienti, prescrivere i test che portano alla loro individuazione [9]. Trombofilie legate a mutazione del fattore V di Leiden, a mutazione del gene della protrombina, a deficit della proteina C anticoagulante e/o della proteina S sono frequentemente associate ad abortività per una multifattorialità che determina uno stato di ipercoagulabilità [10].

Una certa importanza rivestono gli **aborti di origine infettiva**. Il possibile meccanismo potrebbe includere la formazione di metaboliti tossici, l'infezione cronica dell'endometrio e le corionamnioniti. I virus (Herpes, Cytomegalovirus, Parvovirus) sembrano essere i micro-organismi coinvolti con maggiore frequenza, anche in considerazione della loro potenziale capacità di creare infezioni croniche materne.

Tra le infezioni batteriche l'*Ureaplasma urealyticum*, il *Mycoplasma hominis* e la *C. trachomatis* hanno mostrato una correlazione con il rischio di aborto spontaneo ricorrente, così come si è evidenziato un rapporto tra vaginosi batteriche nella fase precoce della gravidanza e aumentato rischio di aborto. La forte associazione tra aborto spontaneo e infezione da *C. trachomatis* è stata riscontrata da altri gruppi di studio, che hanno evidenziato una specifica localizzazione della *Chlamydia* nelle cellule epiteliali delle ghiandole endometriali; l'aborto spontaneo potrebbe dipendere sia dalla persistenza, asintomatica, della *Chlamydia* a livello endometriale, sia dalla presenza di anticorpi anti-*Chlamydia* che potrebbero interferire con antigeni embrionari [11]. L'infezione cervicale da Papillomavirus (HPV) non è associata a un incremento del rischio abortivo; anzi, pazienti con abortività ripetuta, rispetto ai gruppi di controllo, presentano una minore positività al HPV-DNA Test, suggerendo che l'immunoreattività, spesso presente in caso di abortività, potrebbe in qualche modo avere effetto protettivo nei confronti dell'HPV [12].

Malattie sistemiche della madre, come l'**ipertensione arteriosa e/o il diabete**, predispongono e/o possono essere correlate in vario modo all'aborto, anche in considerazione della gravità del quadro clinico.

L'**inadeguata secrezione di progesterone** da parte del corpo luteo può essere responsabile di aborto nel primo trimestre; nell'impianto embrionario, infatti, vi deve essere una perfetta sincronizzazione tra segnali embrionari ed endometriali e la secrezione di progesterone, da parte del corpo luteo, è essenziale per la trasformazione secretoria dell'endometrio, tale da permettere l'impianto e il mantenimento iniziale della gravidanza. La secrezione di progesterone da parte del corpo luteo è critica per la sopravvivenza dell'embrione sino a quando non avviene lo spostamento luteo-placentare. La sua azione avviene non solo per meccanismi endocrinologici ma anche immunologici, in modo da permettere il rilascio, da parte dei linfociti, del progesterone induced blocking factor che eserciterebbe un effetto immunomodulante anti-abortivo attraverso la down regulation delle cellule natural killer.

La **sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)** rappresenta l'alterazione endocrina più frequentemente collegata ad abortività spontanea; non tanto l'aspetto morfologico, quanto l'ipersecrezione di LH e l'insulino-resistenza, specie nel primo trimestre, sono direttamente collegati all'aumentato rischio di abortività [13].

Anomalie di sviluppo, posizione e formazione dell'utero potrebbero essere responsabili di aborto. La prevalenza delle anomalie uterine nelle pazienti con aborto spontaneo ricorrente varia, nelle casistiche, con un valore medio del 12-14%. L'utero setto rappresenta la malformazione più frequente ed è associata con la più alta percentuale di fallimenti riproduttivi e complicazioni ostetriche. Il ridotto volume della cavità uterina e l'incompetenza cervicale possono causare aborti nel secondo trimestre, mentre l'eccesso di tessuto fibroso scarsamente vascolarizzato del setto potrebbe portare a effetti negativi nella placentazione con abortività precoce.

I **fibromi uterini** possono essere responsabili di aborto, soprattutto se hanno una localizzazione sottomucosa; i fibromi intramurali possono interferire con la contrattilità del miometrio, mentre i sottosierosi, generalmente, non disturbano la gravidanza.

L'**incontinenza cervicale** è una condizione in cui viene a mancare l'azione di sostegno del collo uterino; tale condizione è stata messa spesso in relazione a un precedente intervento di conizzazione. Un recente lavoro ha voluto indagare circa la possibile relazione tra conizzazione con metodica LEEP e rate abortivo evidenziando come, nelle pazienti trattate (475), si aveva un'incidenza di aborto del 14,5%, del tutto sovrapponibile a quello delle pazienti non trattate (441) del 14,1%; inoltre, si è evidenziato che il rischio di aborto e/o parto prematuro era legato non alla procedura chirurgica di per sé, ma all'ampiezza del cono e/o alla lunghezza cervicale rimanente, con un rischio aumentato se la lunghezza cervicale era minore di 15 mm [14].

Le **cause iatrogene** possono rivestire particolare importanza, anche per i possibili risvolti medico-legali. Le procedure di diagnostica prenatale (amniocentesi, prelievo dei villi coriali, prelievo del sangue cordonale) sono tutte legate a un aumentato rischio di abortività; per l'amniocentesi tale rischio si assesta intorno allo 0,4%, per il prelievo dei villi coriali e/o il prelievo del sangue cordonale intorno al 3% [15].

Sta al medico **valutare il rapporto rischio/beneficio** nel praticare questa tecnica e, soprattutto, la donna deve essere edotta chiaramente, mediante counseling, sulle **complicanze**. Deve essere rilasciato, inoltre, un **consenso informato** per l'esecuzione dell'esame e, prima di dare inizio alla procedura, è importante accertarsi della vitalità del prodotto del concepimento; altrimenti la presenza di un eventuale aborto potrebbe essere considerato iatrogeno.

L'**uso di farmaci e/o indagini radiologiche** in gravidanza riguarda soprattutto i possibili effetti teratogeni, cioè l'insorgenza di malformazioni; l'effetto abortivo

è, infatti, limitato solo ad alcuni farmaci, soprattutto antiblastici. Le procedure radiologiche, in caso di dosi elevate, possono essere responsabili di patologie malformative piuttosto che di aborto. Un'esposizione maggiore a 100 RAD causa il 100% di malformazioni congenite (microcefalia), mentre intorno ai 10 RAD ha minori effetti. Tali dosi, tuttavia, sono molto più elevate dei dosaggi rilasciati attualmente per eseguire gli esami. Per una Rx del torace sono rilasciati ad esempio 0,008 Rad e per una scansione delle ossa 0,1 Rad; pertanto, le procedure possono considerarsi sicure ma andrebbero comunque effettuate con la giusta cautela e con adeguata schermatura.

L'**isterosalpingografia**, l'**isteroscopia** e/o il **curettaggio endocavitario** devono essere effettuati solo dopo avere escluso una gravidanza; altrimenti, nel caso in cui si verifichi un aborto, la condotta medica è inescusabile.

Il **tabacco** e l'**alcol** sono causa di aborto e la frequenza è più elevata nelle donne che ne abusano.

Le **intossicazioni professionali** (piombo, benzolo, mercurio), causa frequente di aborto, hanno grossa rilevanza in ambito della medicina del lavoro.

◆ Diagnosi

La **minaccia d'aborto** si manifesta con metrorragia (perdite ematiche dall'utero) e dolori. L'**aborto inevitabile** si presenta con perdite ematiche abbondanti e con dolori più intensi; il canale cervicale, all'esplorazione vaginale, è aperto e questo è il principale reperto obiettivo che permette la diagnosi differenziale con la minaccia d'aborto; il materiale abortivo può essere in via di espulsione con il quadro di aborto in atto. L'ecografia e il dosaggio quantitativo della beta-HcG completano il quadro diagnostico. Se il materiale abortivo non è espulso completamente si ha un aborto incompleto; in questo caso permane una perdita ematica di intensità minore e, se non si interviene, sono alti i rischi di complicanze infettive.

L'interruzione della gravidanza, senza espulsione del prodotto del concepimento, configura l'**aborto interno e/o ritenuto**; clinicamente scompaiono tutti i sintomi gravidici, l'esame obiettivo vaginale mostra un collo uterino chiuso, senza perdite ematiche o, se presenti, scarsissime e il volume dell'organo risulta inferiore a quello dell'epoca gestazionale. La diagnosi può presentare difficoltà, soprattutto prima della 12^a settimana; sono necessari, quindi, dosaggi seriati della beta-hCG e monitoraggi ecografici a distanza di una settimana.

Una forma particolare di aborto è rappresentata dall'uovo chiaro (**gravidanza anembrionica**), condizione nella quale si ha la morte dell'embrione, con scomparsa dello stesso per riassorbimento nelle primissime settimane. Ecograficamente si rileva una camera gestazionale ripiena di liquido; è fondamentale sottolineare come non sia possibile porre tale diagnosi prima della 7^a settimana di gestazione, epoca nella quale è visibile l'embrione nella camera gestazionale; infatti, prima di

tale epoca, sarebbe un errore gravissimo e inescusabile scambiare una camera in cui non si è ancora visualizzato l'embrione con un uovo chiaro.

L'**aborto settico** è un quadro oggi raro e, nei casi in cui si presenta, si deve sospettare un tentativo di interruzione provocata, eseguita in condizioni di clandestinità. Il quadro clinico è dominato dalla febbre e facilmente si possono riscontrare perdite genitali ematiche e/o purulente, spesso maleodoranti. Un recente studio retrospettivo, eseguito su 92 pazienti settiche che si erano sottoposte ad aborto illegale, indotto con misoprostolo per via vaginale, ha evidenziato la presenza di tachicardia, rialzo termico e soprattutto, in 68 su 92 casi, un aborto incompleto con residui in cavità uterina [16]. La gravità della sintomatologia dipende dall'estensione del processo infettivo, che può essere localizzato all'utero o giungere alla peritonite generalizzata e/o setticemia, con grave compromissione dello stato generale. Se l'infezione è causata da germi Gram negativi si possono sviluppare lo shock endotossinico e la coagulopatia da consumo (CID).

◆ **Gestione clinica e terapeutica**

Il primo sintomo che in genere porta al consulto medico è rappresentato dalla metrorragia. Spesso può capitare che l'evento si verifichi in epoca particolarmente precoce, senza che la paziente sia a conoscenza di un evento gravidico. È **opportuno sempre eseguire un dosaggio della beta-hCG** in ogni paziente metrorragica in età fertile. La diagnosi differenziale, accertata la condizione gravidica, va posta soprattutto con la gravidanza extrauterina. Qualche difficoltà potrebbe porsi nelle epoche più precoci, quando l'embrione non si è ancora sviluppato, e/o con la mola vescicolare (patologia neoplastica del trofoblasto).

Nella **minaccia d'aborto**, dopo avere controllato la metrorragia, il primo presidio da attuare è il riposo assoluto a letto; successivamente va impostata una terapia medica con progestinici. Non vi è evidenza specifica di un uso routinario di progesterone (indipendentemente dalla via di somministrazione) nella prevenzione dell'aborto precoce ma di una sua efficacia, soprattutto in pazienti con PCOS e pregressa abortività, così come in pazienti con iperprolattinemia spesso associata a deficit luteale. Senza dubbio il suo principale ruolo terapeutico è legato all'effetto miorilassante sull'utero, ma è anche importante la sua funzione nel modulare la risposta immune materna nei confronti del rigetto fetale.

Un recente studio ha voluto evidenziare l'efficacia dell'uso routinario di progesterone nella minaccia d'aborto; nel periodo gestazionale compreso tra le 8 e le 16 settimane la somministrazione di progesterone ha permesso un'evoluzione positiva di circa l'80% delle gravidanze, rispetto al 60% del gruppo non trattato; per un'epoca gestazionale superiore alle 16 settimane, invece, si è avuta un'evoluzione positiva nel 50% dei casi, senza differenze significative rispetto al gruppo non trattato [17].

In presenza di una sospetta infezione (sistemica e/o vaginale), indipendentemente dall'agente infettante, è opportuno prescrivere specifiche terapie (antibiotici-antivirali in uso in gravidanza), in modo da neutralizzare l'agente infettante e potenziare le proprietà immunomodulanti dell'organismo materno [18].

Nei casi di **abortività ripetuta autoimmune** andrebbe impostata la terapia con eparine a basso peso molecolare. Tale terapia, basandosi sull'effetto principale legato all'inibizione della trombosi, dovrebbe essere iniziata, secondo alcuni autori, a partire dal primo trimestre di gestazione; secondo altri autori, invece, considerando il suo ruolo importante al momento dell'impianto, andrebbe iniziata subito dopo l'ovulazione [19]. La somministrazione combinata di acido acetilsalicilico e calciparina è in grado di ridurre il rischio di aborto di circa il 54%. L'uso del prednisone dovrebbe essere somministrato, invece, su indicazione del reumatologo e in presenza di specifiche alterazioni del tessuto connettivo.

In caso di **abortività ripetuta da malformazioni uterine** si può ipotizzare che il ricostruire una normale cavità uterina possa migliorare la prognosi riproduttiva; nelle pazienti con aborto spontaneo ricorrente la metroplastica isteroscopica è attualmente considerata il trattamento di prima scelta [20]. Un recente studio ha valutato l'outcome riproduttivo, successivamente alla resezione dei setti uterini, per via isteroscopica; il rate di abortività ripetuta è passato dal 63,6% al 12,5% in seguito al trattamento chirurgico [21].

In presenza di **aborto inevitabile** lo scopo della terapia consisterà nello svuotamento della cavità uterina, nella maniera più rapida e completa possibile. Le tecniche di raschiamento si basano sul curettage e/o sull'aspirazione eseguita mediante le cannule di Karman; le due tecniche possono essere utilizzate anche in associazione tra loro. Se l'utero è di dimensioni superiori alle 12 settimane l'intervento diventa più delicato e sono maggiori le possibilità di complicanze. In questi casi è bene facilitare prima l'espulsione di almeno parte del contenuto uterino mediante mezzi farmacologici e, successivamente, procedere allo svuotamento strumentale. I presidi farmacologici sono rappresentati dall'ossitocina, che si somministra in infusione, o dalle prostaglandine che possono essere somministrate tramite candelette vaginali. Le condizioni permissive per eseguire una revisione cavitaria strumentale sono rappresentate dall'assenza di processi infettivi (assenza di febbre, leucocitosi <12.000 e VES <30), ma è l'entità dell'emorragia che indirizzerà l'operatore verso una rapidità di esecuzione dell'intervento, poiché se la perdita ematica è importante si deve intervenire immediatamente anche in presenza di segni di infezione.

In caso di **aborto interno ritenuto**, si potrebbe, in teoria, attendere l'espulsione spontanea del prodotto abortivo. Un recente lavoro scientifico è arrivato alla conclusione che, il management di attesa, in caso di aborto interno del primo trimestre con condizioni cliniche stabili, è estremamente efficace e in circa l'81,4% dei casi evita eventuali rischi legati a una procedura chirurgica e/o

anestesiologica; ovviamente, la procedura chirurgica è più rapida e comporta minore sanguinamento e/o sintomatologia dolorosa pelvica [22]. È logico che il management di attesa rappresenta un grosso carico emozionale per la donna e questo potrebbe avere conseguenze sul suo stato psichico; pertanto, si dovrebbe richiedere uno specifico consenso informato. Viceversa, l'espulsione può essere indotta con procedure chirurgiche e/o mediche. Nelle prime 12 settimane di gestazione, in genere, basta l'applicazione di candele vaginali di prostaglandine, con diversi protocolli e modalità di somministrazione; la procedura chirurgica, invece, prevede la dilatazione del canale cervicale e l'estrazione strumentale del prodotto abortivo.

Un recente studio ha evidenziato l'efficacia e la sicurezza dell'induzione medica (con misoprostolo per via vaginale), per il management di un aborto incompleto spontaneo del primo trimestre, rispetto alla procedura di evacuazione chirurgica. Il misoprostolo si è dimostrato efficace e di facile utilizzazione e può essere una valida alternativa alla procedura chirurgica di svuotamento della cavità uterina [23].

Le prostaglandine devono essere somministrate con molta cautela e sotto stretta sorveglianza. Gli effetti collaterali sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, aumento della pressione e della temperatura; le contrazioni uterine sono più dolorose in quanto non sono naturali e agiscono su un collo non preparato alla dilatazione; è utile, pertanto, l'utilizzo di analgesici. Le controindicazioni al loro uso sono rappresentate da asma bronchiale, bronchiti, cardiopatie scompensate e grave ipertensione. Un problema, nel trattamento con misoprostolo, è rappresentato dal fatto che circa 1/3 delle donne presenterà un incompleto svuotamento, visibile al successivo controllo ecografico; dopo l'azione evacuatrice, potrebbe essere, quindi, necessario un curettage della cavità per rimuovere eventuali residui.

◆ Considerazioni medico-legali

L'aborto spontaneo presenta diversi aspetti che possono avere implicazioni medico-legali. Per quanto riguarda l'aspetto diagnostico/terapeutico, sulla condotta del medico, relativamente alla possibilità di prosieguo della gravidanza di fronte a una minaccia d'aborto, non c'è molto da rilevare, in quanto molto spesso l'esito è completamente indipendente dagli interventi che si possono produrre. È soprattutto l'aborto ricorrente a porre dei problemi nella sua gestione, dal momento che trovarne la causa può essere un'impresa ardua. In questi casi è importante tenere conto della componente psicologica, in quanto l'insuccesso procreativo può minare profondamente l'interiorità della donna. La gestione clinica (terapia e/o esami per ricercare eventuali cause) dovrà perciò tenere conto di ogni singola situazione. Nelle pazienti con abortività ripetuta e in presenza di aborti precoci

consecutivi entro la 10^a settimana andrebbero ricercati gli anticorpi lupus anti-coagulant (LAC), gli anticorpi anticardiolipina e antifosfatidilserina. In caso di positività, potrebbe essere utile iniziare una terapia anticoagulante, con eparine a basso peso molecolare che, non attraversando la placenta, non avrebbero effetti collaterali avversi materno-fetali a tutte le epoche di gravidanza. Diviene altresì importante una valutazione tiroidea della paziente, con dosaggio ormonale (FT4, FT3, TSH) e degli anticorpi antitiroidei (tireoglobulina, per ossidasi), onde poter identificare le pazienti a rischio che, nel 24% dei casi, potrebbero presentare un ipotiroidismo subclinico che necessita di una specifica terapia. Le malformazioni uterine dovrebbero essere rilevate al di fuori della gravidanza, mediante isterosalpingografia, ecografia transvaginale 3D, isteroscopia.

Se in un procedimento giudiziario c'è necessità di analizzare le cause di un aborto, è necessario documentare il reperto anatomico a quel momento; tuttavia, poiché la gravidanza, anche se abortiva, potrebbe avere modificato le caratteristiche dell'utero, è utile ricercare documenti dai quali si possano rilevare informazioni sull'organo precedenti la gravidanza.

L'analisi citogenetica del prodotto del concepimento è, invece, essenziale per esaminare le cause legate all'interruzione della gravidanza, dal momento che il rischio di aneuploidie e, in particolare modo, di trisomie è di frequente riscontro, soprattutto in caso di ART.

La **metrorragia** generalmente non è di entità tale da mettere a rischio immediato la vita della donna, ma è un evento che **va sempre gestito con la massima cautela** e si deve intervenire con tempestività se la situazione diviene preoccupante.

Le complicanze infettive, come abbiamo detto, fanno sospettare che siano stati già praticati interventi in clandestinità, mentre in ambienti ospedalieri, con l'adeguata protezione antibiotica, il rischio è veramente minimo. Il trattamento delle complicanze infettive dovrà essere adeguato al quadro clinico che, se l'infezione è stata causata da batteri anaerobi, potrà essere anche grave a rischio di shock endotossinico e/o coagulopatia da consumo. I sintomi di questo quadro clinico infiammatorio/infettivo generalmente compaiono entro 2-3 settimane dopo un aborto spontaneo e/o indotto; nel sospetto di tale complicanza si raccomanda di eseguire un'ecografia pelvica di controllo, onde escludere una vacuolizzazione uterina e/o la presenza di un ascesso pelvico; contemporaneamente, va eseguito un tampone vaginale con antibiogramma. Il management terapeutico consiste nella combinazione di terapia antibiotica endovenosa e somministrazione di eparina a basso peso molecolare [24].

Non vi è dubbio che il curettage rappresenta il trattamento di elezione, in caso di aborto incompleto, ma tale intervento non è esente da complicanze (perforazione uterina-formazione di aderenze endouterine), soprattutto in pazienti che hanno avuto curettage uterini ripetuti [25]. Isteroscopia di controllo, eseguite en-

tro 12 mesi da un'espulsione medica e/o chirurgica di un aborto spontaneo, hanno evidenziato come il rischio di aderenze intrauterine era maggiore in presenza di ripetuti episodi abortivi e/o a ripetuti curettage della cavità uterina [26]. Le complicanze dell'intervento di revisione cavitaria strumentale (infezioni, svuotamento incompleto dell'utero, perforazioni uterine) possono essere maggiori con l'avanzare dell'epoca di gravidanza in cui si pratica l'intervento; la mortalità globale per questi interventi non supera lo 0,5-2 decessi materni ogni 100.000 interventi.

In caso di **infezione concomitante a una metrorragia abbondante**, l'intervento deve essere eseguito in condizioni non ottimali (regolarizzazione dei parametri ematoclinici dell'infezione) e può essere quindi maggiormente aggravato da complicanze; queste non potranno essere attribuite a una colpa medica, se il sanitario dimostrerà di avere messo in atto tutti i mezzi terapeutici adatti in quel momento a salvaguardare la vita e la salute della donna.

Le infezioni sono poco frequenti e comunemente non rilevanti, sia in virtù delle condizioni di sterilità in cui è eseguito l'intervento, sia per gli effetti della contemporanea copertura antibiotica. Un recente studio ha evidenziato come, dopo il carico endovenoso intraoperatorio, in corso di revisione cavitaria, la continuazione della terapia antibiotica oltre le 48 ore (doxiciclina + metronidazolo per 10 giorni), in caso di aborto non settico, non è necessaria e/o non è di alcun beneficio per le pazienti [27].

Lo svuotamento incompleto dell'utero è responsabile del persistere della metrorragia, in maniera più o meno abbondante, e del rischio che il materiale residuo si infetti. In questi casi è necessario ripetere lo svuotamento della cavità con molta cura e attuare una profilassi antibiotica ad ampio spettro.

Un'inusuale complicanza può essere collegata alla contemporanea presenza di una gravidanza extrauterina che potrebbe rendersi manifesta dopo un aborto spontaneo, anche dopo alcuni giorni, con una condizione di shock ipotensivo emorragico [28].

La perforazione dell'utero è un evento che, se si verifica, in genere non dà luogo a grosse sequele; per risolvere la complicanza è sufficiente una terapia con uterotonici associata a copertura antibiotica. Se invece si lesiona un'ansa intestinale e/o un vaso sanguigno, il quadro è più grave e potrebbe essere necessario intervenire per via laparotomica. In questo caso si dovrà sempre tentare di riparare il danno in maniera conservativa; se, però, l'emorragia è inarrestabile si dovrà procedere a isterectomia. In rari casi la perforazione uterina può essere causa di erniazione delle anse intestinali, attraverso la breccia uterina, con rischio di ostruzione e strangolamento delle stesse e quindi con conseguente necessità di rapido intervento laparotomico con resezione intestinale e sutura della breccia uterina [29].

Secondo la WHO (World Health Organization), il rischio di perforazione

uterina è tra lo 0,07 e l'1,2% e si è visto che l'esecuzione della revisione cavitaria, sotto guida ecografica, soprattutto in epoche superiore alle 15 settimane, è in grado di ridurre la morbilità legata a tale procedura [30]. Generalmente l'operatore si accorge della perforazione uterina ma, in alcuni casi, tale complicanza rimane misconosciuta e causa severe complicanze materne [31]. Il rischio della perforazione uterina impone sempre un accurato vigilante controllo nei 7 giorni successivi alla revisione cavitaria strumentale; talvolta un'ecografia di controllo potrebbe evidenziare la sede della perforazione uterina (difetto anecoico/ipoecoico del miometrio, presenza di liquido nel Douglas).

La **responsabilità del medico** di fronte alle sequele di una complicanza va rapportata al quadro clinico della situazione che gli si è presentata e alle condizioni che hanno condotto all'esecuzione di una certa manovra. Se i danni causati sono stati conseguenza di manovre che hanno permesso di evitare complicanze più gravi non si può ravvisare una colpa medica. Naturalmente se le condizioni erano ideali per un intervento che sarebbe stato routinario nella sua esecuzione e si sono verificate gravi complicanze (perforazione vascolare e/o intestinale, severa emorragia e/o peritonite) il medico sarà responsabile delle sequele. Come in ogni contenzioso di carattere medico-legale, pertanto, le eventuali responsabilità andranno contestualizzate tenendo conto dei vari fattori intervenuti.

■ Interruzione volontaria di gravidanza

L'interruzione volontaria di gravidanza è consentita in Italia ed è regolamentata dalla legge 194/78. Sul punto cruciale del testo di legge la soluzione finale rispetta sostanzialmente l'autodeterminazione della donna entro i primi 90 giorni di amenorrea (art. 1).

Dopo i primi 90 giorni (art. 6) l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) può essere praticata invece:

- quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna;
- quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinano un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna.

Quando sussiste la possibilità di vita autonoma del feto, l'interruzione della gravidanza può essere praticata solo nel caso di cui al punto a) dell'art. 6 e il medico che esegue l'intervento deve adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto (art. 7).

Il legislatore ha previsto, quindi, due ipotesi di pericolo per la vita della donna; la prima riguarda un rischio legato alla presenza di patologie gravi che, nel

corso della gravidanza o nel puerperio, possano causare la morte della donna; nella seconda ipotesi si considera il caso della presenza di una patologia così grave da costituire un “imminente” pericolo per la sua vita. Il primo caso prevede che una valutazione possa essere compiuta anche in fase di counseling precovero; il secondo caso contempla invece una situazione di emergenza che non può che essere valutata in un contesto ospedaliero dove la donna è già presente a causa delle patologie citate o dove viene ricoverata in condizioni di urgenza. “Qualora l’interruzione della gravidanza si renda necessaria per un imminente pericolo per la vita della donna, l’intervento può essere praticato anche senza lo svolgimento delle procedure previste e anche al di fuori dei luoghi (art. 8) dove è possibile eseguire la IVG; in questi casi il medico è tenuto a darne comunicazione al medico provinciale”.

Nel caso si tratti invece di processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinano un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna, la valutazione riguarda la presenza non di un rischio per la vita ma di un grave pericolo per la salute della donna. Su questo punto vale la pena approfondire alcuni aspetti.

La legge non ammette che la semplice presenza di anomalie fetali autorizzi *de facto* un’interruzione nel secondo trimestre; ciò significa praticamente che una donna può decidere di proseguire una gravidanza anche in presenza di malformazioni o, al contrario, che una donna può interrompere la gravidanza in presenza di anomalie fetali ma solo nel caso che le patologie presentate dal feto siano considerate foriere di pericolo per la sua salute psichica.

In particolare, quando si tratta di appurare la presenza di processi patologici che determinino un grave pericolo per la salute psichica della donna, lo specialista di riferimento è lo psichiatra che viene chiamato a svolgere un duplice ruolo: *a*) quello diagnostico-certificativo (diagnosticare e certificare una condizione di grave pericolo per la salute psichica della donna); *b*) quello terapeutico-prescrittivo (indicare la necessità di procedere all’interruzione della gravidanza al fine di garantire la preservazione dello stato di salute mentale).

La descrizione delle caratteristiche del difetto o malformazione spettano al ginecologo che ha accolto la donna ma è assolutamente necessario, nella definizione della prognosi fetale, associare al proprio giudizio anche quello di altri specialisti (genetista, esperto di fisiopatologia prenatale, chirurgo pediatra) che possano offrire le maggiori informazioni alla donna sugli aspetti della patologia che è stata diagnosticata e sul futuro e la qualità di vita del bambino.

È importante ribadire come la legge impone, quando sussista la possibilità di vita autonoma del feto (23-25 settimane), di intervenire solo se è in pericolo la vita della donna; ma in questi casi la legge impone anche di adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto. È questo un tema di grande spessore etico, oggetto di discussione per un’eventuale rivisitazione della legge, proprio in con-

siderazione dei progressi della moderna neonatologia che hanno strepitosamente anticipato l'epoca nella quale è possibile assicurare la sopravvivenza a feti anche molto piccoli. Ciò potrebbe comportare, infatti, che interruzioni di gravidanza eseguite nel secondo trimestre diano esito a feti vivi in grado di sopravvivere, recando però possibili gravi sequele soprattutto di ordine neurologico che compromettono in modo irreversibile il loro stato di salute. Società scientifiche e commissioni di esperti (Carta di Firenze 2006) indicano nella 22^a settimana – per quanto la legge 194 non faccia menzione di limiti temporali – l'età gestazionale al di sotto della quale non si prevede la nascita di un feto con ragionevoli probabilità di sopravvivenza.

Consideriamo ora, da un punto di vista medico-legale, quanto previsto dall'art. 9: "l'obiezione di coscienza esonera il personale sanitario ed esercente le attività ausiliarie dal compimento delle procedure e delle attività *specificamente e necessariamente* dirette a determinare l'interruzione di gravidanza e non all'assistenza antecedente e conseguente all'intervento". Con questa locuzione si intende chiaramente che il personale può astenersi solo da tutto ciò che accade in sala operatoria, se l'interruzione avviene in maniera strumentale, e dall'eventuale somministrazione del farmaco atto a provocare l'aborto, mentre dal momento del ricovero a quello della dimissione, non può astenersi dal fornire la stessa assistenza (compilazione di cartella clinica, somministrazione di antibiotici) che viene fornita a qualunque altra paziente che venga ricoverata nel reparto per altri motivi.

È bene chiarire, nel caso di interruzione medica, che l'atto diretto all'interruzione della gravidanza è solo la somministrazione del farmaco e non il monitoraggio delle condizioni cliniche della paziente durante l'espulsione del prodotto del concepimento. Questo aspetto è particolarmente importante perché potrebbe verificarsi la situazione che la candeletta di prostaglandine sia somministrata da un medico durante il suo turno lavorativo e che nel turno successivo siano presenti solo sanitari obiettori. È chiaro che l'evento *specificamente e necessariamente* diretto all'interruzione è la somministrazione del farmaco, mentre gli effetti che possono avere le prostaglandine sulla donna durante l'espulsione riguardano solo il suo stato di salute; il medico e il personale sanitario, pertanto, hanno l'obbligo di monitorare le condizioni della donna ed eventualmente intervenire in caso di insorgenza di complicanze.

È altrettanto evidente, ma è bene specificarlo, che, nel caso di interruzione strumentale della gravidanza, un medico o un parasanitario obiettore è esonerato dalle procedure che si svolgono in sala operatoria, ma è obbligato a intervenire nel caso in cui sia richiesto il suo aiuto, se si verificano complicanze che possono mettere a rischio la salute della donna.

Le minorenni, nel caso che i genitori non diano il loro consenso o siano in

contrasto tra loro, possono ricorrere al giudice tutelare, il quale ascoltata la volontà della ragazza può concedere l'autorizzazione a interrompere la gravidanza (art. 12).

Passiamo ora a esaminare le procedure abortive, in considerazione dell'epoca della gravidanza. Fino ad ora l'unico metodo abortivo utilizzato in Italia è stato quello chirurgico, che prevede lo svuotamento dell'utero in anestesia generale. Attualmente, grazie alla precocità dei test di gravidanza, si può proporre alle donne il protocollo clinico "IVG con mifepristone (RU486) e/o misoprostolo". È una metodica semplice, ormai diffusa in tutto il mondo, ma deve essere ben compresa dalla donna, perché necessita di una sua **collaborazione attiva** e quindi è da sconsigliare a pazienti che hanno difficoltà a capire il trattamento o che siano eccessivamente spaventate dallo sviluppo della sintomatologia che accompagna l'aborto (emorragie, dolori, nausea, rialzo termico, diarrea). L'aborto medico è considerato dalla WHO un metodo idoneo e sicuro per interrompere la gravidanza fino alla 9ª settimana di amenorrea; dopo la 9ª settimana aumentano l'incidenza di aborti incompleti, gli effetti collaterali e le complicazioni. La donna, inoltre, può interrompere in qualsiasi momento il trattamento, potendo decidere di proseguire la gravidanza e/o di abortire in un altro modo. Se si sospende il trattamento dopo l'assunzione del primo farmaco (mifepristone) e la gravidanza prosegue, non vi sono rischi aggiuntivi di malformazioni e, in pochi giorni, il rischio di aborto diventa quello normale. Se invece la gravidanza prosegue (<1%) dopo l'assunzione del secondo farmaco (misoprostolo) vi è una probabilità aggiuntiva di malformazioni alla nascita; in tal caso, se viene confermata la scelta di abortire, si proporrebbe l'aborto chirurgico.

I **criteri di inclusione** di questo protocollo clinico prevedono:

- test di gravidanza positivo con amenorrea fino a 49 giorni o epoca concezionale fino a 35 giorni;
- gravidanza in utero con datazione ecografica fino a 49 giorni;
- richiesta di IVG come prevista dall'art. 5 della legge del 22 maggio 1978, n. 194;
- possibilità della paziente a raggiungere il reparto ospedaliero da domicilio entro 60 minuti;
- firma del consenso informato.

I **criteri di esclusione** sono rappresentati da:

- sospetto di gravidanza extrauterina;
- gravi coagulopatie;
- insufficienza surrenalica;
- asma grave non compensata dalla terapia;
- grave anemia (Hb <7);
- diabete complicato, insufficienza renale cronica, insufficienza epatica.

Il protocollo operativo prevede un primo accesso ospedaliero nel quale verrà effettuato il colloquio e verranno fornite tutte le informazioni necessarie, comprese quelle relative agli effetti collaterali, e verrà raccolto il consenso informato e redatto il certificato ai sensi della legge 194. Verranno, inoltre, valutati tutti i requisiti richiesti dalla procedura; se la paziente viene inserita nel protocollo di induzione medica si dovrà firmare specifico consenso informato, il consenso al trattamento dei dati sensibili e verrà inoltrata alla farmacia dell'ospedale la richiesta per il farmaco RU486 che è nominativa.

Per quanto riguarda lo schema di trattamento:

- il 1° giorno si apre la cartella clinica, si effettuano i prelievi di routine e si somministrano 600 mg di RU486;
- il 2° giorno si controlla clinicamente la paziente;
- assunzione di 400 mg di misoprostolo, con seconda assunzione di 400 mg se dopo tre ore non si è avuta l'espulsione del prodotto abortivo; si esegue un periodo di osservazione fino all'espulsione del prodotto abortivo. Proseguimento del ricovero in caso di mancata espulsione e/o complicanze e, trascorse 24 ore, in caso di ragionevole certezza che il trattamento non abbia avuto efficacia, verrà effettuata specifica valutazione clinica su come proseguire (terapia medica con preparati utilizzati in Italia/aborto chirurgico). Alla paziente verrà fatto firmare un nuovo consenso informato per il trattamento scelto;
- al 14° giorno visita ed ecografia di controllo/eventuale revisione della cavità uterina.

Anche per le tecniche di interruzione si è completamente modificato, dopo il 90° giorno, il management dell'IVG. Il protocollo più utilizzato consiste nella somministrazione di mifepristone (200 mg per 3) seguito dopo 36 ore dalla somministrazione di una prostaglandina per via orale o vaginale da ripetere in assenza di travaglio abortivo ogni 3 ore per 3-4 volte. Questo protocollo si rileva efficace in oltre il 90% dei casi; è raccomandato poi eseguire profilassi antibiotica, prescrivere un inibitore della lattazione e, ove necessario, praticare immunoprofilassi anti-D.

Nei casi di una donna che abbia subito un **pregresso taglio cesareo** il protocollo non cambia, sebbene il livello di attenzione debba essere maggiore.

■ Aborto criminoso

Le condizioni che si possono verificare sono sostanzialmente due: l'aborto è stato provocato senza fine specifico in conseguenza di lesioni personali, oppure con fine specifico al di fuori di quanto previsto dalla legge 194/78 e, pertanto, in condizioni di clandestinità.

Nel primo caso si dovrà valutare se l'evento è stato accidentale o conseguenza di lesione colposa, preterintenzionale o dolosa; ma questo sarà di competenza di chi giudica i fatti.

In genere i quesiti che possono porsi al perito sono i seguenti:

- se la causa fosse efficiente per produrre l'aborto e se non sussistessero altre condizioni che potrebbero essere state responsabili dell'evento;
- se la donna fosse realmente gravida;
- a quale epoca risalga l'aborto;
- rilevare la presenza di segni di mezzi abortivi.

Il primo quesito è cruciale nell'analisi dell'aborto provocato senza fine specifico e le riflessioni riguardano i traumi fisici e psichici. I traumi fisici molto difficilmente possono causare aborto, in quanto il prodotto del concepimento è ben protetto contro gli insulti meccanici; ciò è da tenere in grande considerazione, in quanto una donna, in seguito a un incidente, imputerà l'aborto all'evento traumatico. In questi casi si verificherà in primo luogo se l'embrione è morto e si cercherà uno scarto tra l'età calcolata secondo la clinica e le misure embrionali. La presenza dello scarto starebbe a indicare l'arresto della gravidanza prima dell'incidente. Tale dato sarà confermato dall'esame microscopico e anatomico del prodotto abortivo. Saranno ricercate, inoltre, la presenza di altre cause (anomalie uterine, malattie materne) che potrebbero essere alla base o quantomeno predisporre all'aborto. La responsabilità dell'incidente può essere, invece, palese nel momento in cui l'espulsione avviene rapidamente dopo il trauma e non sono riscontrati segni istologici di involuzione.

Il trauma psichico è invece considerato più efficace come causa dell'aborto, per l'aumentata produzione di prostaglandine, responsabili dell'interruzione della gravidanza. La sussistenza di una gravidanza è tanto più agevole da dimostrare, quanto più avanzata è l'epoca gestazionale e quanto più in vicinanza dell'evento si pratica l'esame peritale; i dati più rilevanti provengono dall'apparato genitale (volume e consistenza dell'organo uterino, modificazioni della cervice, presenza di lochiazioni); inoltre, se viene dato il consenso per un raschiamento endocavitario, l'eventuale presenza di villi coriali sarà un segno inequivocabile dello stato gravidico in cui si trovava la donna. Se l'esame peritale si deve praticare su cadavere, i rilievi che si potranno compiere sull'utero e sulle ovaie saranno molto più esatti che nel vivente.

I mezzi abortivi si possono distinguere in chimici e fisici. Tra i mezzi chimici si considera l'uso di farmaci come le prostaglandine o il mifepristone (RU486); un dato importante, però, è che deve essere dimostrato un nesso di causalità tra l'assunzione di tali sostanze e l'interruzione della gravidanza. L'utilizzo di mezzi abortivi fisici può essere rilevato descrivendo lesioni a carico delle vie genitali (lesioni e/o lacerazioni del collo e del canale cervicale); la presenza, inoltre, di segni di infezione può essere sospetta di pratiche eseguite in clandestinità.

Interruzione volontaria di gravidanza

1. Una prima fase importante dell'interruzione volontaria della gravidanza è associata a un attento counseling da fornire alle pazienti, dando importanza anche ai motivi che hanno spinto una paziente a interrompere la gravidanza e/o perché si è arrivati a questa decisione. Contemporaneamente bisogna informare la donna di ciò che è previsto dalla legge.
2. Bisogna confermare lo stato gravidico intrauterino in considerazione dell'epoca gestazionale; è opportuno valutare le condizioni cliniche della paziente e/o la presenza di malattie associate, per poter scegliere la procedura di interruzione più corretta e infine discutere di un successivo metodo contraccettivo.
3. Il counseling deve essere effettuato da persone esperte, con informazioni fornite in maniera chiara e semplice, in condizioni di assoluta privacy e valutando le adeguate risposte della paziente. Inoltre, nel caso sia possibile scegliere tra vari metodi abortivi, la paziente deve essere informata sulle diverse modalità di effettuazione delle procedure, dei potenziali rischi e dei vantaggi e/o svantaggi, aiutandola nella sua scelta.
4. Nel caso si tratti di una richiesta di IVG, basata su un referto che abbia individuato una patologia fetale, nella struttura ospedaliera individuata verranno eseguiti gli approfondimenti diagnostici e verrà attivata la consulenza psichiatrica.
5. Una volta raggiunta la decisione di eseguire l'intervento, i compiti del medico devono prevedere: a) la comunicazione alla Direzione Sanitaria, circostanziata e motivata, da fare preliminarmente all'atto del ricovero, prima di iniziare le procedure abortive; b) la compilazione della certificazione di autorizzazione, controfirmata dalla donna e da inviare in copia alla Direzione Sanitaria; c) la compilazione del consenso informato che deve avvenire nella forma più appropriata e riservata.

Fonte: World Health Organization. *Clinical practice handbook for safe abortion*. 2014.

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Farr SL *et al.* *Pregnancy loss among pregnancies conceived through reproductive technology*. Am J Epidemiol 2007;165:1380-8.
- [2] Qin JZ, Pang LH, Li MQ *et al.* *Risk of chromosomal abnormalities in early spontaneous abortion after reproductive technology: a meta-analysis*. PLoS One 2013;8(10):e759-53.
- [3] Romero ST *et al.* *Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss*. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45(1):89-94.
- [4] Robinson L *et al.* *The effect of sperm fragmentation on miscarriage rates*. Hum Reprod 2012;27(10):2908-17.

- [6] Ratsep MT *et al.* *Uterine natural killer cells (NK): supervisors of vasculature construction in early decidua basalis.* *Reproduction* 2015;149(2):R91-102.
- [6] Lata K *et al.* *Thyroid autoimmunity and obstetrics outcomes in women with recurrent miscarriage: a case control study.* *Endocr Connect* 2013;1:118-24.
- [7] Yoshioka W *et al.* *Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility.* *Endocr J* 2015;62(1):87-92.
- [8] Cervera R, Balasch J. *Autoimmunity and recurrent pregnancy losses.* *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;39:148-52.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. *Bulletin 118 – Antiphospholipid Syndrome.* *Obstet Gynecol* 2011;117:192-9.
- [10] Said JM *et al.* *Inherited thrombophilic polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women.* *Obstet Gynecol* 2011;115:5-13.
- [11] Baud D *et al.* *Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage.* *Emerg Infect Dis* 2011;17:1630-5.
- [12] Ticconi C *et al.* *Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection.* *Am J Reprod Immunol* 2013;70:343-6.
- [13] Wang Y *et al.* *Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance.* *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:245-52.
- [14] Frega A *et al.* *Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia.* *Int J Gynaecol Obstet* 2013;122:145-9.
- [15] Enzensberger C *et al.* *Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling.* *Ultrasound Med* 2012;33:75-9.
- [16] Phumvichit T, Chandeying V. *Comparison of condition specific indicators among illegal induced abortion: septic and non-septic abortion in Center Hospital.* *J Med Assoc* 2012;95:625-9.
- [17] Yassae *et al.* *The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial.* *J Reprod Infertil* 2014;15:147-51.
- [18] Nigro G *et al.* *Role of the infections in recurrent spontaneous abortion.* *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:983-9.
- [19] Check J. *The use of heparin for preventing miscarriage.* *Am J Reprod Immunol* 2012;67:32.
- [20] Valli E *et al.* *Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcomes in women with recurrent spontaneous abortion.* *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:240-4.
- [21] Freud A *et al.* *Reproductive outcomes following uterine septum resection.* *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;29:1-15.
- [22] Al Ma'ani W *et al.* *Expectant versus surgical management of first trimester miscarriage: a randomised controlled study.* *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):1011-5.
- [23] Patua B *et al.* *An approach to evaluate the efficacy of vagina Misoprostol administered for a rapid management of first trimester spontaneous onset incomplete abortion in comparison to surgical curettage.* *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1243-8.
- [24] Lamy C *et al.* *Management of post-abortum infections.* *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;41:904-12.
- [25] Davis AR *et al.*, National Institute of Child Health and Human Development Management of early pregnancy failure trial. *Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial.* *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):31.e1-7.
- [26] Hooker AB *et al.* *Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome.* *Hum Reprod Update* 2014;20(2):262-78.

- [27] Savaris RF *et al.* *Are antibiotics necessary after 48 hours of improvement in infected septic abortions? A randomized controlled trial followed by a cohort study.* Am J Obstet Gynecol 2011;204:301-5.
- [28] Butt S, Saydain G. *Hypotension after medical termination of pregnancy: think outside of the uterus.* J Emerg Med 2012;43:50-3.
- [29] Coughlin LM *et al.* *Incarcerated small bowel associated with elective abortion uterine perforation.* J Emerg Med 2013;44:303-6.
- [30] Acharya G *et al.* *A randomized controlled trial comparing termination of pregnancy with and without continuous ultrasound guidance.* Eur J Obstet Gynecol Biol 2004;114:69-74.
- [31] Chauhan NS *et al.* *Iatrogenic uterine perforation with abdominal extrusion of fetal part: a rare radiological diagnosis.* J Radiol Case Rep 2013;7:41-47.