

Managementul materno-fetal al unui caz cu anomalie anatomică uterină și sindrom antifosfolipidic obstetrical

Maternal-fetal management and outcome in a case of uterine anatomic abnormality and obstetric antiphospholipid syndrome

Loredana Elena Ciurea¹, Costin Berceanu², Elvira Brătilă³, Monica Mihaela Cîrstoiu³, Roxana Elena Bohilțea³, Sabina Berceanu², Loredana Nicoleta Voicu¹, Claudia Mehedințu³

1. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, student doctorand
2. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
3. Departamentul Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Autor de corespondență: Dr. Costin Berceanu
e-mail: dr_berceanu@yahoo.com

Mențiune: Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

Primit: 26.11.2017
Acceptat: 6.12.2017

Abstract

The progress of biologic and ultrasound assessments in pregnancy has a favorable impact, demonstrated in the case we are presenting, in terms of monitoring the pregnancy reaching the term, in a patient diagnosed with obstetrical antiphospholipid syndrome and septated uterus diagnosed after a previous spontaneous abortion at 6 weeks of gestation, when ultrasonographic evaluation and uterine cavity control have been performed. We pay attention to this case from the point of view of placental abnormalities that can occur if the uterine malformation leads to an anatomical perturbation of the insertion and development of the placenta, but also to the placental abnormalities from the antiphospholipid syndrome in which thrombosis can lead to placental dysfunction. These aspects are supported by laboratory tests that highlight the antiphospholipid antibodies and ultrasound findings obtained from pregnancy monitoring (placental anomalies, fetal growth curve, uterine artery, umbilical artery and middle cerebral artery Doppler flows, amniotic fluid index). From the category of anti-phospholipid antibodies, anti-annexin V antibodies are directly involved in the disruption of placenta as early as 7 weeks of gestation.

Keywords: maternal-fetal management, uterine malformations, septated uterus, antiphospholipid syndrome, pregnancy

Rezumat

Progresul evaluărilor biologice și ultrasonografice în sarcină are un impact favorabil, demonstrat în cazul pe care îl prezentăm, în ceea ce privește monitorizarea sarcinii care a ajuns la termen la o pacientă diagnosticată cu sindrom antifosfolipidic obstetrical și uter septat constatată în urma unui avort spontan la 6 săptămâni de gestație, când s-au efectuat examen ultrasonografic și controlul cavității uterine. Acordăm atenție acestui caz prin prisma anomaliilor de placentare ce pot apărea în situația în care malformația uterină duce la perturbarea inserției și dezvoltării placentei de cauză anatomică, dar și a anomaliilor placentare din cadrul sindromului antifosfolipidic în care apariția trombozelor poate duce la disfuncție placentară. Aceste aspecte sunt susținute de teste de laborator ce pun în evidență anticorpul antifosfolipidic și de constatări ultrasonografice obținute în urma monitorizării sarcinii (anomalii placentare, curba de creștere fetală, velocimetria în arterele uterină, ombilicală și cerebrală medie, indexul de lichid amniotic). Din categoria anticorpilor antifosfolipidici, anticorpul antianexin V sunt implicați direct în perturbarea placentare încă de la 7 săptămâni de gestație.

Cuvinte-cheie: management materno-fetal, malformații uterine, uter septat, sindrom antifosfolipidic, sarcină

Introducere

Malformațiile uterine fac parte din categoria malformațiilor mulleriene, alături de malformațiile renourinare, având origine comună, și anume ductele mulleriene. Embriogenetic, uterul se formează prin fuzionarea celor două ducte mulleriene, numite și paramezonefrotice, urmată de regresia totală a segmentelor mediale⁽¹⁻³⁾.

În literatura de specialitate au existat numeroase clasificări ale malformațiilor tractului reproductiv feminin. Clasificarea propusă de Societatea Americană de Fertilitate⁽¹⁾ este:

- **hioplazia segmentară sau agenezie mulleriană**
 - ✓ vaginal

- ✓ cervical
- ✓ uterin
- ✓ tubar
- ✓ combinat
- **uter unicornuat:**
 - ✓ corn rudimentar, cu cavitatea endometrială și comunicare cu uterul unicornuat
 - ✓ corn uterin rudimentar, cu cavitate endometrială, fără comunicare cu uterul unicornuat
 - ✓ corn uterin rudimentar, fără cavitate rudimentară
 - ✓ uter unicorn fără corn rudimentar
- **uter didelf**
- **uter bicorn**

- ✓ bifurcare completă (cu două cornuri rudimentare)
- ✓ bifurcare incompletă (cu un singur corn)

■ uter septat

- ✓ sept complet
- ✓ sept incomplet

■ uter arcuat

■ anomalii secundare expunerii la dietilstilbestrol.

În urma fuzionării ductelor mulleriene și a absenței regresiei sau regresiei parțiale a segmentelor mediale, se poate forma un sept în interiorul cavității uterine, ducând la apariția malformațiilor uterine, numite uterul septat și uterul arcuat.

Uterul arcuat reprezintă malformația caracterizată prin prezența unui sept de dimensiuni reduse, situat la nivelul fundului uterin. Prognosticul reproductiv nu este înrăutățit prin prezența acestei mici denivelări fibromusculare de la nivelul fundului uterin, dar la pacientele la care s-au exclus celelalte etiologii ale infertilității se impune rezecția chirurgicală.

Forma și dimensiunea septului depind de cantitatea țesutului restant. El poate fi localizat doar la nivelul regiunii fundice a uterului - **uter septat parțial** sau localizarea sa se poate întinde de la nivelul fundului uterin până la nivel cervical - **uter septat complet**. Dezvoltarea segmentară a septului poate duce la comunicarea parțială între cele două părți ale uterului⁽⁴⁾.

Histologic, structura septului poate varia de la fibros la fibromuscular.

Incidența reală a malformațiilor uterine (uter septat, uter arcuat) nu este cunoscută. O mare parte a acestor malformații sunt descoperite la pacientele cu complicații obstetricale. Deși aceste malformații nu cresc riscul travaliului prematur sau al nașterii prin operație cezariană, ele sunt asociate cu creșterea ratei de avort spontan. Această rată în primul trimestru este de 48%⁽¹⁾.

Pierderea sarcinii se datorează, probabil, implantării embrionare într-o arie a septului avasculară, distorsionării cavității uterine sau asocierii malformațiilor endometriale și cervicale. Septurile fibromusculare au o vascularizație mai redusă comparativ cu miometrul normal.

Datele diagnostice pot fi obținute prin histerosalpingografie, histerografie, ultrasonografie și rezonanță magnetică nucleară. Rezecția septului se poate face prin metroplastie abdominală, ce are ca dezavantaje terminarea nașterii prin operație cezariană sau apariția aderențelor pelvi-abdominale, cu scăderea ratei fertilității. Alternativa eficientă este rezecția histeroscopică a septului, asociată cu supravegherea laparoscopică. Avantajele septoplastiei histeroscopice sunt: reducerea riscului de apariție a aderențelor pelviene, recuperarea postoperatorie bună, cu reducerea morbidității postoperatorii, durata spitalizării reduse, reducerea procentului de nașteri prin operație cezariană.

Sindromul antifosfolipidic reprezintă una din cele mai importante cauze dobândite de hipercoagulabilitate, fiind definit ca o asociere între evenimente trombotice arteriale și venoase, complicații obstetricale și prezența anticorpilor antifosfolipidici⁽⁵⁾. Acesta face parte din categoria trombofiliilor, mai exact din categoria trombofiliilor dobândite^(5,7-10).

Autoanticorpilor din sindromul antifosfolipidic atacă peretele celulelor ce căpтуșesc vasele sangvine. Implantarea normală și dezvoltarea fetală adecvată necesită în primul rând o invazie trofoblastică adecvată a deciduei și arterelor spiralate⁽¹¹⁻¹³⁾. Un rol esențial în acest sens este atribuit prezenței pe suprafața sincițiotrofoblastului a unei proteine numite anexină V⁽⁵⁾.

Această proteină este exprimată pe suprafața externă a sincițiotrofoblastului începând cu săptămâna a 7-a de gestație și până la termen, poziționarea anatomică a acesteia fiind ideală pentru menținerea fluidității sângelui intravilos^(5,14).

În cadrul sindromului antifosfolipidic, formarea de anticorpi direcționați împotriva fosfolipidelor și a proteinelor plasmatiche legate de acestea presupune și formarea de anticorpi împotriva anexinei V, anticorpi responsabili de disrupția stratului superficial pe care îl formează aceasta⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Prezența anticorpilor antianexină V pare a fi implicată și în eșecul fertilizării *in vitro* și al transferului embrionar în cadrul fertilizării *in vitro*^(3,18).

Prezentare de caz

Articolul prezintă cazul unei sarcini obținute spontan la o pacientă diagnosticată anterior cu uter malformat, sindrom antifosfolipidic și avort spontan în antecedente.

Studiul a fost realizat în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comitetul de Etică al universității. Pacienta a fost pe deplin informată cu privire la posibilele consecințe ale studiului de față și a completat un formular de consimțământ informat pentru a participa.

Sarcina a fost monitorizată clinic și pacienta examinată ecografic la 9 săptămâni de gestație, 22, 31 și 36 de săptămâni. În ecografia 3D la 9 săptămâni de gestație sunt evidențiate septul uterin longitudinal incomplet și sacul gestațional localizat în hemiuterul stâng, fără imagine de decolare recentă sau hematom decidual (figurile 1 și 2). Pacienta a fost internată pentru sângerare vaginală și a urmat tratament progestativ (utrogestan 400 mg/24 h și duphaston 10 mg/24 h), antispastic (no-spa 120 mg/24 h), antitrombotic (aspenter 75 mg/24 h) și vitaminoterapie (acid folic 5 mg/24 h).

La examinarea morfologică fetală din trimestrul al doilea, creșterea fetală este în limite normale, placenta este situată în vecinătatea septului uterin (figurile 3 și 4), lichid amniotic în cantitate normală, indici velocimetrici în parametri normali, colul uterin are 3,05 cm. Clinic, sângerarea vaginală și contracțiile uterine sunt absente.

La 31 de săptămâni de gestație este vizualizată placenta ce aderă la septul uterin, biometrie fetală corespunzătoare vârstei gestaționale, lichidul amniotic este în cantitate normală și indici velocimetrici în limite normale în arterele uterine, cerebrală medie și ombilicală (figurile 5 și 6).

Scorul biofizic la 36 de săptămâni de gestație este 8/10 (lichid amniotic în cantitate redusă/index al lichidului amniotic - 3), fătul este așezat longitudinal, cu craniul proximal și suprafața placentară inserată la nivelul septului mai extinsă (figura 7).

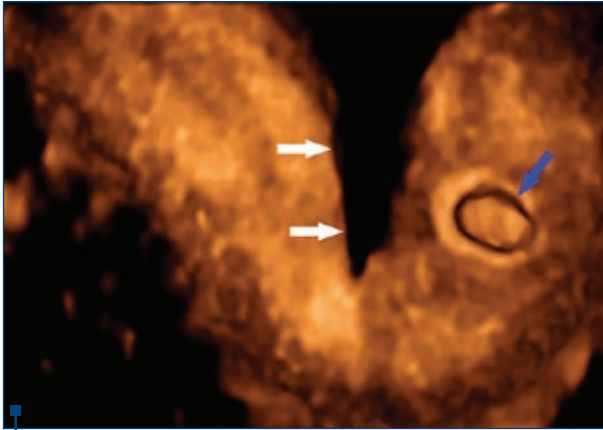


Figura 1. Ecografie transvaginală și reconstrucție tridimensională la 9 săptămâni gestaționale, demonstrând septul uterin longitudinal incomplet (săgețile albe) și sacul gestațional (săgeata albastră) localizat în partea stângă a uterului

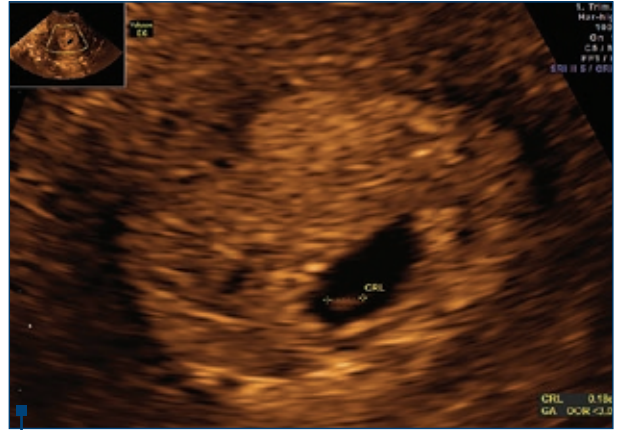


Figura 2. Ecografie transvaginală la 9 săptămâni gestaționale, demonstrând embrionul, sacul amniotic și celomul extraembrionar

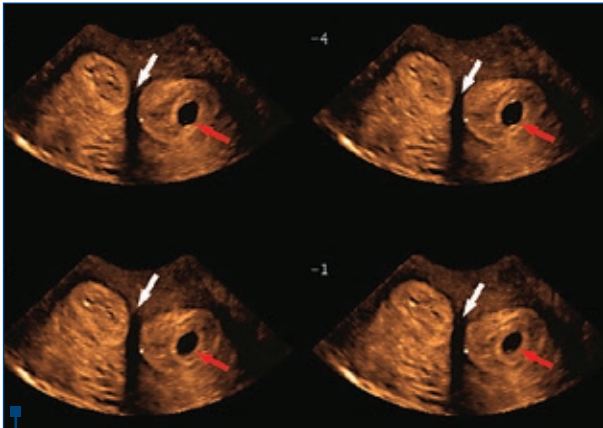


Figura 3. Tomografie ultrasonografică (TUI) la 9 săptămâni gestaționale, demonstrând septul uterin (săgețile albe) și sacul gestațional (săgețile roșii)

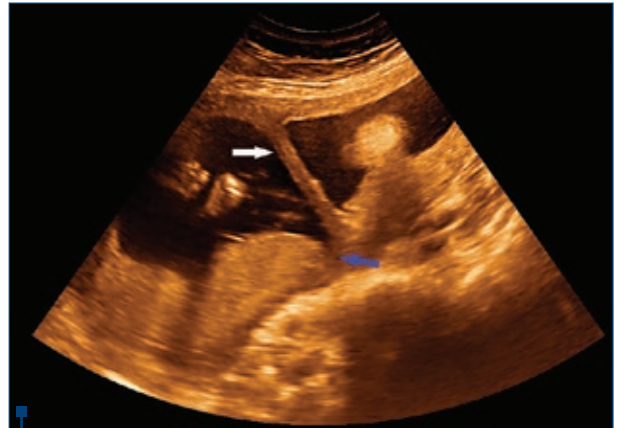


Figura 4. Ecografie transabdominală la 22 de săptămâni gestaționale, demonstrând septul uterin (săgeata albă) și masa placentară în vecinătatea acestuia. Se observă aderența placentei la septul uterin (săgeata albastră)

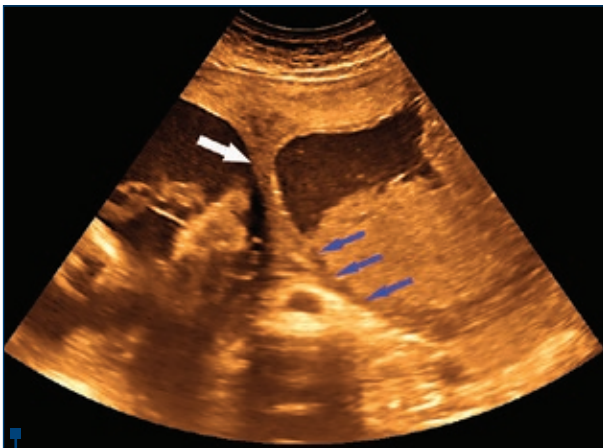


Figura 5. Ecografie transabdominală la 31 de săptămâni gestaționale, demonstrând septul uterin (săgeata albă) și aderența placentară progresivă la suprafața septului (săgețile albastre subțiri)

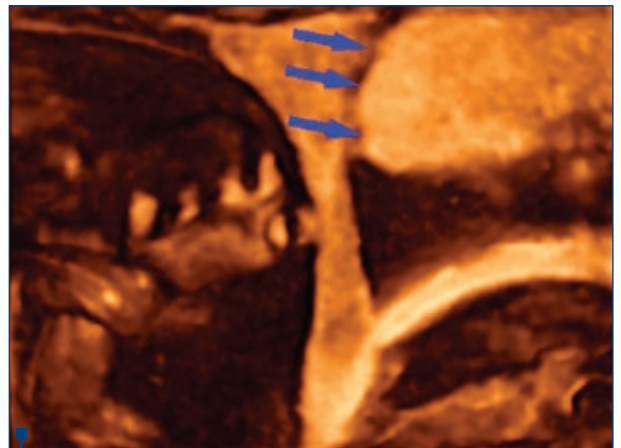


Figura 6. Reconstrucție 3D la 31 de săptămâni gestaționale, demonstrând placenta care trece peste sept (săgețile albastre groase)

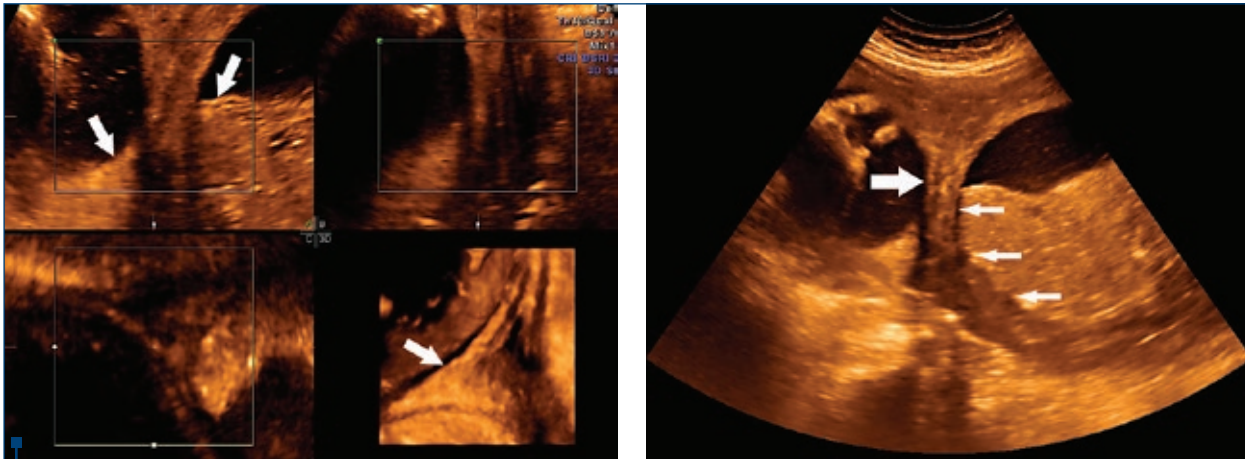


Figura 7. Ecografie transabdominală și reconstrucție tridimensională la 36 de săptămâni gestaționale, demonstrând septul uterin și masa placentară care îl înconjoară



Figura 8. Suprafața maternă a placentei, demonstrând infarcte placentare albe și roșii și depozite calcare induse de sindromul antifosfolipidic obstetric



Figura 9. Suprafața maternă a placentei (detaliu), demonstrând amprenta hipovasculară, fermă și franjurată a septului intrauterin (săgețile albe)

Pacienta se internează cu diagnosticul: IIGIP sarcină 38 de săptămâni. Prezență pelviană. Membrane intacte. Bazin eutocic. Uter malformat - septat. Oli-goamnios. Contracții uterine dureroase. Managementul cazului impune extracția prin operație cezariană a fătului de sex feminin ce a cântărit 2800 de grame, scorul Apgar a fost 9 și evoluția neonatală bună. Delivrarea deficitară a necesitat extracția manuală a placentei, care a prezentat la nivelul feței materne franjurări în zona inserției pe septul uterin, iar pe toată suprafața placentară infarcte roșii și depozite calcare secundare sindromului antifosfolipidic (figurile 8 și 9). Lehuza și nou-născutul au fost externați la cinci zile după operația cezariană.

Discuții

Datorită progresului spectaculos al medicinei materno-fetale, în prezent morbiditatea și mortalitatea

perinatală în sarcinile complicate cu uter malformat și sindrom antifosfolipidic sunt comparabile cu cele ale femeilor însărcinate sănătoase⁽¹⁸⁾.

Deși s-a crezut că uterul septat poate fi diagnosticat cu acuratețe prin imagistică cu rezonanță magnetică, mai recent, ecografia 3D s-a dovedit a avea acuratețe superioară^(18,19).

Uterul septat poate duce la apariția malformațiilor fetale, cazuri descrise de Heinoven încă din anul 1999^(1,19).

Monitorizarea ultrasonografică riguroasă a evidențiat absența malformațiilor fetale congenitale sau a celor datorate prezenței septului uterin.

Incidența exactă a anomaliilor uterine congenitale este dificil de determinat, deoarece multe femei cu acest tip de anomalii nu sunt diagnosticate, în special dacă sunt asimptomatice, dar incidența estimată ar fi în jurul a 3-4% în populația generală, mai puțin de jumătate având manifestare clinică⁽¹⁹⁾.

Cea mai frecventă dintre anomaliile uterine congenitale este uterul septat. În primul trimestru de sarcină, riscul de avort spontan la aceste paciente este estimat între 28% și 48%, iar în trimestrul al doilea scade la 5%⁽⁶⁾.

Concluzii

Monitorizarea clinică, biologică și imagistică riguroasă a sarcinii la pacienta cu uter malformat și sindrom antifosfolipidic identifică inserția placentară la nivelul septului uterin, progresia extinderii acesteia în raport

cu septul și starea fetală în fiecare etapă a dezvoltării lui. Pacienta cu uter malformat și sindrom antifosfolipidic obstetrical prezintă risc crescut de sângerare pe parcursul sarcinii, din cauza inserției placentare la nivelul și/sau în vecinătatea septului și a tulburărilor hematologice datorate sindromului antifosfolipidic.

Tratamentul antitrombotic și/sau anticoagulant administrat gravidelor diagnosticate cu sindrom antifosfolipidic obstetrical reduce complicațiile trombotice și scade rata avorturilor spontane în primul și al doilea trimestru, precum și rata nașterilor premature. ■

Bibliografie

- Hoffman B., Schorge J., Schaffer J., Halvorson L., Bradshaw K., Cunningham F.G. (Ed), Vlădăreanu R. (Ed. ediția în limba română). Williams Ginecologie, Ed. Hipocrate, 2017, 481-500.
- Norton M., Scoult L., Feldstein V., Vlădăreanu R. Callen, Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, Ed. Hipocrate, 2017, 852-6.
- Tănăsescu C. Sindromul antifosfolipidic, Ed. Academiei Române, 2005, 83-328.
- Dendrinou S., Sakkas E., Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009;104(3): 223-5.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4(2):295-306.
- Kurjak A., Chervenak F., Vlădăreanu R. Donald School. *Tratat de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie*, Ed. Amaltea, 2012, 745-75.
- Cervera R., Rodriguez-Pinto I., Colafrancesco S. et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 2014;13(7):699-707.
- Savu I., Horhoianu V.V., Vlădăreanu S., Cirstoiu M.M. Intrauterine growth restriction and maternal thrombophilia. *Ginecologia.ro*, 2015;3(7):10-14.
- Bramham K., Thomas M., Nelson-Piercy C. et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*, 2011; 117(25):6948-51.
- Stone S., Pijnenborg R., Vercruyse L. et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome. *Placenta*, 2006; 27(4-5):457-67.
- Espinosa G., Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol*, 2015;11(10):586-96.
- Mehedișu C., Brătilă E., Vlădăreanu S., et al. Umbilical vein thrombosis. Case report. *Ginecologia.ro*, 2016;4(11):12-4.
- Ofer-Shiber S., Molad Y. Frequency of vascular and pregnancy morbidity in patients with low vs. moderate-to-high titers of antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015;26(3):261-6.
- Bouvier S., Cochery-Nouvellon E., Lavigne-Lissalde G., et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*, 2014;123(3):404-13.
- Lefkou E., Mamopoulos A., Dagklis T. et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*, 2016;126(8):2933-40.
- Voicu D., Bohilșea R., Bodean O., et al. Screening for inherited thrombophilia in pregnancy in Bucharest Emergency University Hospital. *Perinatologia*, 2017;1(1):11-4.
- Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbu T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 2003;101(5):1827-32.
- Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J., et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2015;74(6):1011-8.
- Hoffman B., Schorge J., Schaffer J., Halvorson L., Bradshaw K., Cunningham F.G. (Ed), Vlădăreanu R. (Ed. ediția în limba română). Williams Obstetrica, Ed. Hipocrate, 2017, 36-43.