

2.- OBJECTIUS

2.1.- Donat que:

- ❖ un 65% de les concepcions no donen lloc a un descendent viable.
- ❖ un 15-20% de totes les gestacions clínicament reconegudes finalitzen en un avortament espontani.
- ❖ entre un 70 i un 80% dels avortaments espontanis del primer trimestre són portadors d'una anomalia cromosòmica.
- ❖ en el primer trimestre de la gestació és difícil obtenir restes embrionàries per a cultivar, obtenint alts índex de no-creixement, de contaminacions fúngiques i bacterianes, i de contaminació amb material d'origen matern.
- ❖ l'estudi citogenètic prenatal en vellositats coriòniques de gestacions evolutives mitjançant la biòpsia de corion és una tècnica ben establerta, amb nivells acceptables de fiabilitat i eficàcia, i
- ❖ el mètode directe (i la seva variant semidirecte) redueix la presència de metafases maternes al mínim, no està tant afectat per les contaminacions fúngiques i bacterianes, permet obtenir un resultat en pocs dies i, finalment, per la seva combinació amb el cultiu llarg de vellositats coriòniques, permet analitzar dos texits embrionaris d'origen diferenciat.

2.2.- En aquest estudi es persegueixen els següents objectius:

- demostrar que l'obtenció de metafases a partir de vellositats coriòniques (pel mètode semidirecte i per cultiu llarg) és una molt bona tècnica per a realitzar un estudi citogenètic en avortaments espontanis de primer trimestre de la gestació.
- fer una aportació a l'estudi de la taxa d'anomalies cromosòmiques en avortaments espontanis de primer trimestre, així com dels tipus de cromosomopaties presents.
- donar suport a la importància d'analitzar citogenèticament tot avortament espontani, des del primer que es doni en la parella, per tal de poder oferir després un bon assessorament genètic i reproductiu.

3.- MATERIAL I MÈTODES

3.1.- Origen i característiques de les mostres

3.1.1.- procedència de les mostres

Per al present estudi es van realitzar 155 biòpsies corials en avortaments espontanis de fins a 12 setmanes de gestació, inclusiu, de les quals es van obtenir resultats citogenètics en 130 mostres (veure pàgina 67). Les mostres van ser obtingudes a la Secció d'Ecografia i Diagnòstic Prenatal del Departament d'Obstetrícia i Ginecologia de l'Institut Universitari Dexeus, de Barcelona. Només en 6 casos la mostra procedeix d'un altre centre, que són: POVISA (Vigo), Clínica Euskalduna (Bilbao), Clínica Dr.Huéscar (Málaga), Hospital Dr.J.Trueta (Girona) i Gynaikos (Barcelona).

3.1.2.- obtenció de les mostres

3.1.2.1.- via d'accés

La via d'accés s'ha especificat en 122 dels casos (78.7% del total de biòpsies de corion realitzades). En la gran majoria dels casos (96.7%), es tracta de biòpsies transcervicals, mitjançant pinça snake estèril i sota control ecogràfic continu. Quatre de les mostres van ser obtingudes per biòpsia transabdominal, mitjançant aspiració amb agulla espinal de 20 G, també ecoguiada.

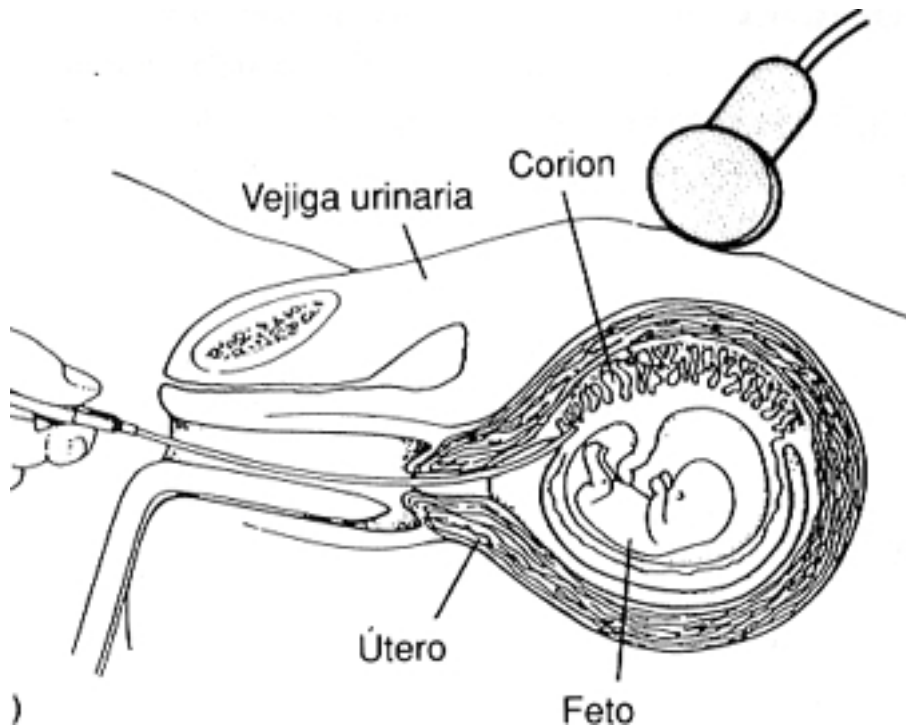


Fig. 3.1.- Esquema d'una biòpsia de corion per via transcervical.

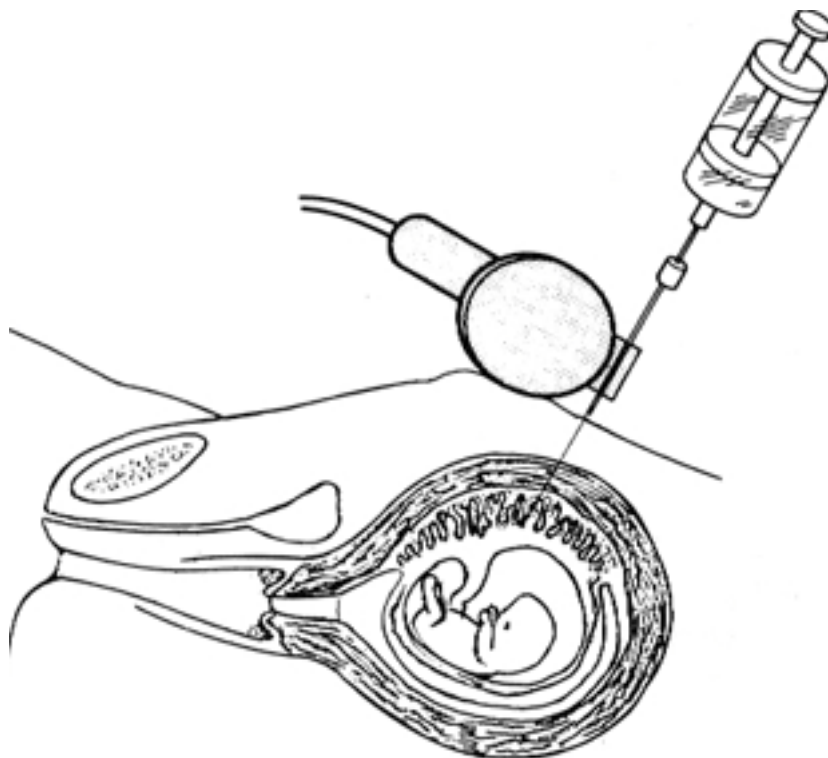


Fig. 3.2.- Esquema d'una biòpsia de corion per via transabdominal.

En les figures 3.1 i 3.2, pàgina 60, podem veure, en uns esquemes, l'obtenció de les mostres de vellositats coriòniques per biòpsia de corion, segons sigui transcervical (Fig.3.1) o transabdominal (Fig. 3.2). La biòpsia transcervical és més adequada per a les gestacions més primerenques, però en ambdós casos és més important per a l'elecció la posició de la placenta dins de l'úter gestant.

3.1.2.2.- nombre d'intents

El nombre d'intents per a obtenir la mostra, segons el criteri de l'obstetra, en les 108 biòpsies de corion on es va especificar (69.7% del total) van ser de 2.8 de mitjana, independentment que després el laboratori acceptés o rebutgés la mostra. A la figura 3.3 es poden veure reflectides aquestes dades, a l'esquerra en forma de diagrama de barres. A la dreta hi ha especificats el nombre de mostres per cada nombre d'intents.

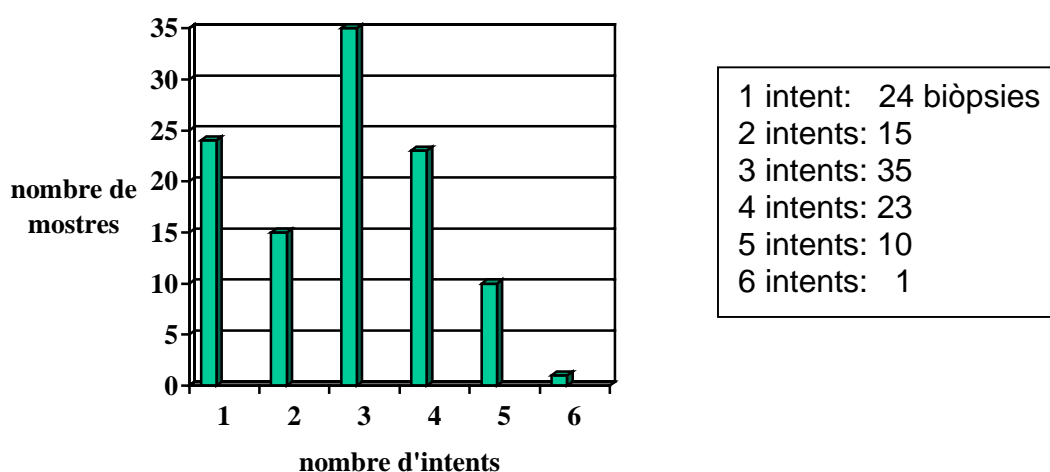


Fig. 3.3.- Nombre d'intents en l'obtenció de les mostres per biòpsia corial (en les 108 biòpsies on es coneix aquesta dada).

3.1.3.- datació de la gestació

Els avortaments espontanis aquí estudiats s'han detectat en les ecografies efectuades a les pacients dins dels tres primers mesos de la gestació des de la data de l'última menstruació. En la majoria dels casos en la primera ecografia ja s'aprecia un avortament espontani, però també hi ha casos en que l'èxitus embrionari s'evidencia en la segona o tercer ecografia efectuada.

3.1.3.1.- càlcul de les setmanes de gestació

L'edat gestacional es pot calcular a partir de la data d'inici de la darrera menstruació o bé per ecobiometria, que pot variar en algunes setmanes en una gestació normal, degut a que el cicle hormonal mensual no és totalment exacte i el moment de l'ovulació pot oscil·lar.

En els casos estudiats en el present treball, el moment de la interrupció de la gestació està calculada per ecobiometria, és a dir segons la mida de l'embrió i/o de les estructures embrionàries, sense tenir en compte la data de la darrera menstruació. Això permet estimar el moment en què s'ha interromput la gestació, sense perjudici que l'avortament s'hagués produït alguns dies o setmanes abans del diagnòstic (casos d'avortaments diferits).

La gestació interrompuda es diagnostica, en una ecografia transvaginal, per absència d'activitat o moviments cardíacs en un embrió amb una longitud crànio-caudal superior o igual a 5 mm (en gestacions embrionades) o bé per la presència de sac gestacional sense evidenciar-se embrió més enllà de la sisena setmana.

L'absència de batec cardíac i de senyals de color de fluxe (mitjançant estudi amb Doppler color transvaginal) després de la sisena setmana de gestació són els principals paràmetres a considerar per al diagnòstic, sempre ecogràfic, d'un avortament espontani diferit; a la cinquena setmana de gestació, la freqüència cardíaca fetal esperada és de 118 l/cm, que passarà a 170 l/cm a la setena setmana. Pel que fa a la presència d'un sac gestacional buit (gestació anembrionada), tant pot ser senyal que l'embrió no s'ha desenvolupat com que ha mort en una etapa massa precoç per a ser visualitzat (Kurjak et al. 1997). La presència d'una vesícula vitel·lina exclou el diagnòstic de gestació anembrionada.

3.1.3.1.1.- La principal mesura en l'**embrió** és la longitud crànio-caudal (CRL, per *cranio-rump length*), o sigui la distància entre el pol cefàlic i el coxis (Fig.3.4, pàgina 65). La medició d'aquest valor és possible a partir de la cinquena o sisena setmana si s'utilitzen transductors transvaginals, i a partir de la sisena o setena setmana si els transductors utilitzats són transabdominals (Carrera et al. 1997). La taula 3.1, pàgina 64, reflecteix la correlació entre les setmanes de gestació i el CRL. Està remarcada en negreta la columna corresponent als valors del percentil 50, els utilitzats com a valors mitjos de normalitat.

3.1.3.1.2.- hi ha altres elements en la morfologia de l'embrió que ajuden a datar la gestació, si bé en setmanes més tardanes. Les extremitats apareixen a la vuitena setmana, els dits a la novena, i queden totalment definides a l'onzena setmana de gestació. L'onfalocele fisiològic que es detecta a la novena setmana s'ha de resoldre espontàniament i a l'onzena la paret abdominal ja està tancada. L'extremitat cefàlica (el cap) es defineix a les setmanes desena i onzena. Els moviments embrionaris comencen a la vuitena setmana. Finalment, a les vuit setmanes, quan es dona per acabat el període embrionari, la major part dels òrgans interns ja es poden identificar. (Fig.3.5, pàgina 66)

Taula 3.1.- Valors de normalitat de la longitud cranio-caudal (CRL) embrionari, en mil·límetres, segons la setmana de gestació (valors corresponents al primer trimestre de la gestació)

	p5	p50	p95
6 s.	3	6.03	10
7	8	13.29	18
8	16	20.71	26
9	21	28.7	36
10	31	39.52	47
11	41	50.08	58
12	49	60.40	79

3.1.3.1.3.- Altres estructures embrionàries que poden ser utilitzades per a datar la gestació són el sac gestacional, la vesícula vitel·lina o el sac coriònic, si bé el seu valor no és ni molt menys tant sensible com el de la longitud cranio-caudal.



Fig. 3.4.- Medició de la longitud crànio-caudal (CRL) en una gestació de 7 setmanes (16 mm. de longitud).

-sac gestacional: es visualitza a partir del final de la quarta setmana. A les quatre setmanes és de 6 mm., a la cinquena setmana és de 1-2 cm., a la setena és de 2.5-3 cm. i a partir d'aquí el creixement és ràpid.

-vesícula vitel.lina: és la primera estructura que es visualitza a l'interior del sac gestacional, fins i tot abans que el propi embrió. A la cinquena setmana de gestació és de 3-5 mm de diàmetre. S'ha intentat relacionar la mida i la localització de la vesícula vitelina amb l'evolució i el pronòstic de la gestació però els resultats són limitats (Carrera et al. 1997). També es valoren paràmetres com una morfologia irregular o una hiper-refringència de la vesícula vitel.lina.

-sac coriònic: es visualitza a la setena setmana.

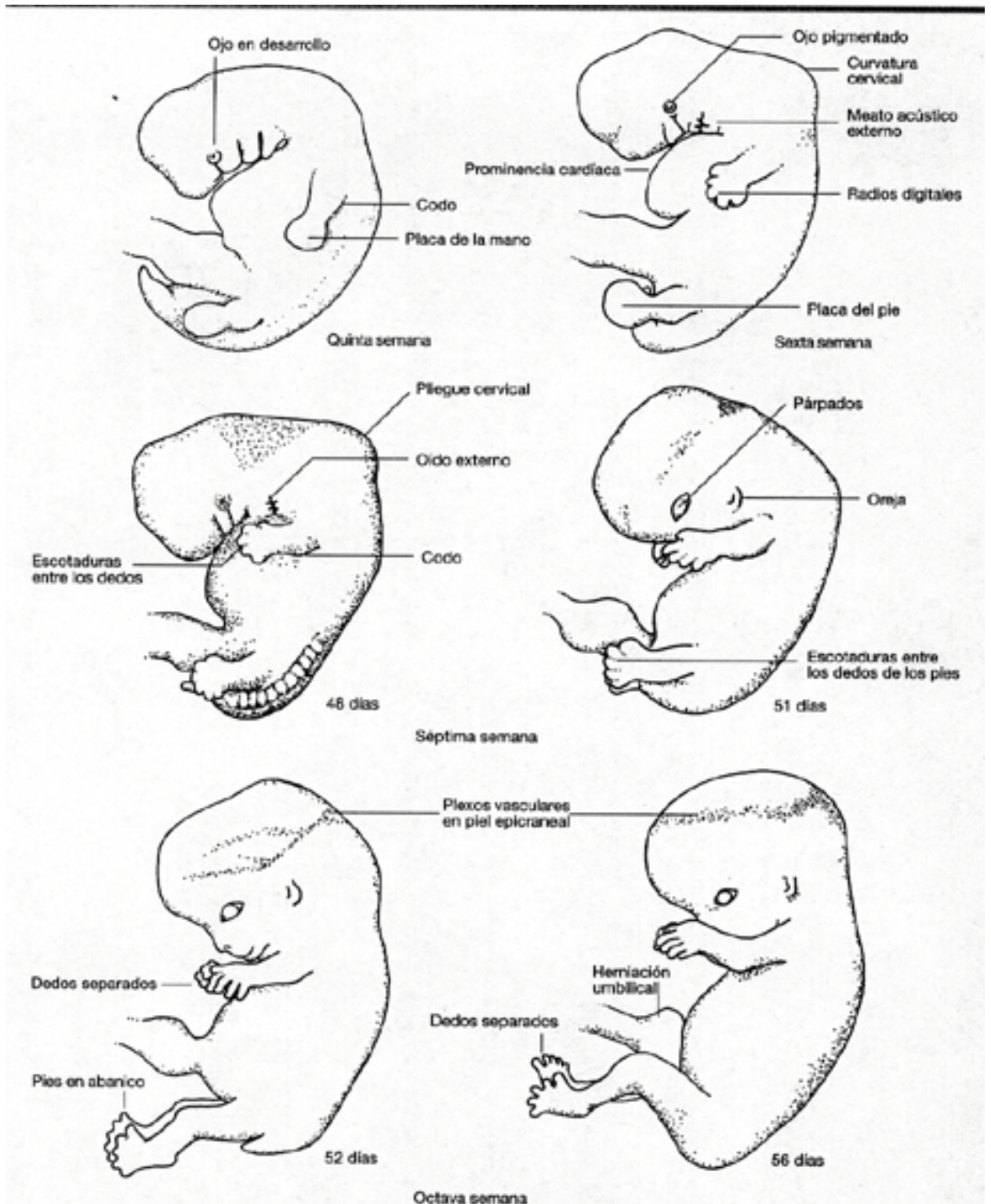


Fig. 3.5.- Evolució de la forma externa d'un embrió.