

**ALTAMEDICA
UNEXPLAINED RECURRENT
SPONTANEOUS ABORTION SCREENING**

ALTAMEDICA URSA SCREEN®

Panel di test sulla predisposizione genetica all'aborto abituale,
dalla citogenetica alla bioinformatica applicata alla
Next Generation Sequencing



A
ALTAMEDICA
ARTEMISIA

**Panel di test di predisposizione genetica all'aborto abituale
dalla citogenetica fino alla bioinformatica applicata Next Generation
Sequencing**

**Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion
(URSA)**

Dagli studi di genetica molecolare e sequenziamento dei geni è ormai certo che la causa degli aborti è da ricercare, in circa l'80% dei casi, in alterazioni genetiche ^(1,2,3,4,5,6,7,8). Questa percentuale è destinata a salire mano a mano che lo studio dell'esoma umano individuerà, nei feti abortiti, anomalie via via più profonde e diversificate.

Perdono quindi sempre più importanza, soprattutto in percentuale, le cause fino ad oggi ritenute capaci di interrompere una gravidanza. ^(8,9,10,11,12,13,14). Gli aborti genetici sono, nella maggior parte dei casi, occasionali. Dipendono cioè da mutazioni o errori incorsi nel processo di formazione di quel singolo embrione. In un numero inferiore, ma non trascurabile, di casi, invece, uno o entrambi i genitori sono portatori di mutazioni che aumentano significativamente il rischio di aborto anche nella gravidanza successiva.

Tabella 1: Cause riconosciute di aborto.

CAUSA	% DI INCIDENZA	RISCHIO DI RICORRENZA
Aborti genetici (cromosomici e genici)	> 85% (per lo più occasionali)	10-15% (check genitori)
Malformazioni uterine	Dall'1 al 5 % a seconda delle casistiche	> 50% (utero setto)
Patologie autoimmunitarie	Dall'1 al 3 % a seconda delle casistiche	Circa 50%
Infezioni in atto	Dal 1 al 5 % a seconda delle casistiche	Occasionale
Gravi patologie materne in atto	Circa 1 % a seconda delle casistiche	Rischio elevato
Traumi / avvelenamenti / radiazioni ecc	Riscontri occasionali	Contingente

Riassumendo, esclusi i comuni aborti genetici occasionali (*selezione naturale*), gli aborti da causa autoimmunitaria (*trombofilia secondaria da autoanticorpi Anticardiolipina o antifosfolipidi*), quelli da malformazione uterina (*utero setto o sub-setto*), e quelli determinati da infezioni in atto (*cmv, rosolia, zika, ecc*), tutti gli altri dipendono da motivazioni genetiche preesistenti, non occasionali. Ovviamente questi ultimi hanno la tendenza a ripetersi.

La domanda alla quale bisognerà quindi rispondere sarà solo questa: ***l'anomalia genetica che ha portato questa gravidanza ad interrompersi, è occasionale, occorsa casualmente in questa gravidanza, o tenderà a ripetersi?***

In altri termini ci si deve domandare se la causa risiede, o meno, in *errori genetici* che, sia in forma dominante, che recessiva, siano presenti nel DNA *di uno o di entrambi i genitori*.

Per rispondere a queste domande si dovrà esplorare il *DNA della madre, o meglio di entrambi i genitori*, non solo su quelle poche e controverse mutazioni che finora sono state sospettate essere causative di aborto, ma sarà necessario indagare su centinaia di geni e di mutazioni che, in continuazione, la ricerca genetica va individuando come responsabili di una alterazione dell'attecchimento e della corretta embriogenesi. In altri termini di quegli aborti che, oggi, definiamo ancora "*sine causa nota*".

In queste occasioni, quante volte ci siamo trovati di fronte a circostanze nelle quali non abbiamo saputo dare risposta?

In quante altre occasioni abbiamo dato risposte non certe?

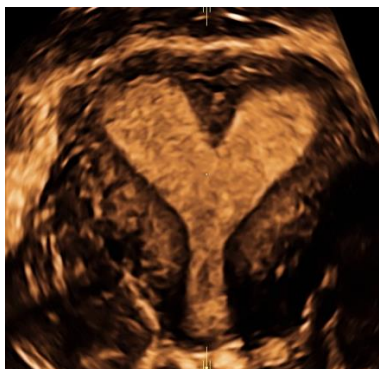
In moltissimi casi infatti le gravidanze si interrompono nonostante si siano somministrate le più diverse e "apparentemente" appropriate terapie. Capita poi spesso di osservare che, le stesse madri che erano state curate senza successo per questa o quella presunta patologia, portino poi avanti eccellenti gestazioni senza alcuna terapia. Evidentemente solo perché concepita da un corretto progetto genetico.

Quando ci troviamo di fronte ad insuccessi diagnostici, frustrazione o addirittura imbarazzo al cospetto di una coppia che non riesce,

malgrado ogni sforzo terapeutico, a portare avanti una gravidanza, sarà necessario ricorrere a questa meticolosa indagine del DNA che potrà analizzare ogni più recondito segreto della genetica della riproduzione, fino a stabilire la causa, e soprattutto il rischio di ricorrenza, dell'insuccesso gestazionale.

D'altra parte la realtà è che i soggetti che sono affetti da ***Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion (URSA)*** presentano spesso cause diverse e molto più profonde di quelle che riteniamo essere importanti.

La presente ricerca diagnostica prevede un iter estremamente più sofisticato dei comuni test commerciali che valutano solo informazioni iniziali, e si completerà con una sintesi diagnostica estremamente utile per comprendere se la coppia presenta un rischio specifico di aborto (e in quale percentuale) ovvero se gli insuccessi gestazionali siano stati occasionali o dipendano da cause diverse.

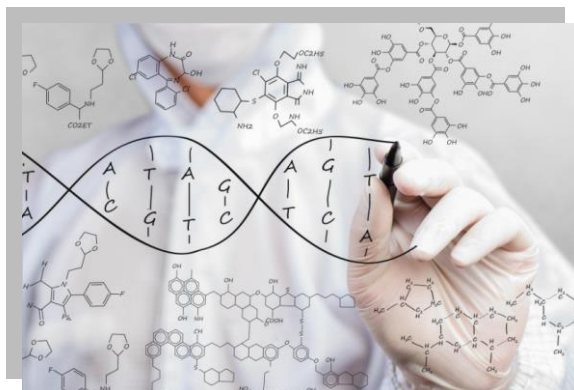


Rimangono fuori solo lo studio delle cause "locali" di aborto come l'esame del fondo uterino per diagnosi di utero setto o sub-setto e della sua vascolarizzazione.

Vanno poi escluse la trombofilia secondaria (su base autoimmune) e le gravi patologie generali quali neoplasie, tireotossicosi, infezioni, dismetabolismi severi ecc.

Riassumendo, esclusi i comuni aborti occasionali (*selezione naturale*), gli aborti da causa autoimmune (*trombofilia secondaria da autoanticorpi Anticardiolipina o antifosfolipidi*) e quelli da malformazione uterina (*utero setto o sub-setto*), quelli che rimangono sono in genere da motivazioni genetiche preesistenti, non occasionali. È necessario quindi, soprattutto se gli aborti si ripetessero (oltre il 3° si parla di "aborto abituale"), indagare sulla predisposizione genetica.

Questo sia al fine di soddisfare la legittima domanda di informazioni da parte dei genitori, che per escludere determinismi genetici per i quali, i nostri usuali interventi terapeutici, saranno necessariamente inadatti.



NB: non tutti i difetti genetici che determinano URSA sono conosciuti. Ogni singola proteina coinvolta nel processo di meiosi, singamia ed impianto potrebbe essere danneggiata dalla mutazione del, o dei, geni che la codificano, e determinare mancata fertilizzazione, mancato impianto, microaborto o aborto perché il suo gene codificante è mutato. Per fortuna questi meccanismi genetici sono molto “robusti” e collaudati nei milioni di anni di evoluzione. Altresì, va detto, che diverse proteine concorrono al medesimo meccanismo pertanto il processo può autocorreggersi.

Qui di seguito sono state raccolte, sulla base dei dati della letteratura, e dall'esperienza dei clinici e dei genetisti, le alterazioni genetiche che oggi risultano più frequenti e probabili. Inoltre l'analisi bioinformatica è stata studiata per esaminare l'integrità dei geni che presiedono ai processi biologici della formazione e sviluppo del prodotto del concepimento.

(Claudio Giorlandino)

Panel di test di predisposizione genetica all'aborto abituale dalla citogenetica fino alla bioinformatica applicata Next Generation Sequencing

Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion (URSA)

Cariotipo di entrambi i genitori:

Primo esame da eseguire. Lo studio del cariotipo costituzionale di coppia esclude la possibilità che gli aborti possano derivare da anomalie cromosomiche strutturali dei genitori, magari in forma "bilanciata". Si stima che il 2- 4% degli aborti ripetuti sia associato alla presenza di un riarrangiamento cromosomico strutturale bilanciato parentale. Le anomalie di più frequente riscontro sono rappresentate dalle traslocazioni reciproche bilanciate con una frequenza del 4-6%, più di 50 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Seguono le traslocazioni robertsoniane e di più raro riscontro le fusioni peri o paracentriche, le inversioni cromosomiche, le inserzioni, le anomalie dei cromosomi sessuali, i piccoli cromosomi sovrannumerari e i microriarrangiamenti

Cariotipo molecolare (aCGH):

Se il cariotipo tradizionale eseguito sui genitori è normale, altre e più rare cause di aborto ricorrente potrebbero essere rappresentate dalla presenza, in uno dei coniugi, di un'alterazione ultrastrutturale criptica e bilanciata dei cromosomi che poi si può sbianciare nel prodotto del concepimento e determinare aborti. Tali errori sono visibili con la tecnica dell' aCGH (cariotipo molecolare)

Bibliografia essenziale:

- Lejeune V. Early recurrent spontaneous abortion: How to take care in 2006?. Gynecol Obstet Fertil. 2006 Oct;34(10):927-37.*
- Zhang M, Fan HT, Zhang QS, Wang XY, Yang X, Tian WJ, Li RW. Genetic screening and evaluation for chromosomal abnormalities of infertile males in Jilin Province, China. Genet Mol Res. 2015 Dec 8;14(4):16178-84.*
- Kochhar PK, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Jan;39(1):113-20.*
- Kovaleva NV, Cotter PD. Somatic/gonadal mosaicism for structural autosomal rearrangements: female predominance among carriers of gonadal mosaicism for unbalanced rearrangements. Mol Cytogenet. 2016 Jan 28;9:8*

Studio delle aneuploidie spermatiche:

Un aumentato del numero di frammentazione di DNA degli spermatozoi (oltre il 20%) può essere causa di infertilità o di aborti ricorrenti. Aborti ricorrenti a causa del fatto che tali spermatozoi possono fecondare un ovulo sano. La percentuale di frammentazione degli spermatozoi è indipendente dall'aspetto dell'esame seminale che può essere del tutto normale. L'esposizione a tossine ambientali o industriali, stress ossidativi, il fumo sono cause ben note che determinano frammentazione del DNA , infertilità o aborti ricorrenti.. E' infatti oramai in uso coppie valutare l'integrità della cromatina degli spermatozoi non fertili o in poliabortività anche prima della riproduzione assistita.

Bibliografia essenziale:

Nicolaidis P and Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. Hum Reprod 1998; 13: 313-319. Egozcue J, Blanco J, Vidal F. Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH). Hum Reprod Update 1997; 3: 441-452. Egozcue S, Blanco J, Vendrell J, Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. Hum Reprod Update 2000; 6: 93-105.

Test di frammentazione del DNA spermatico:

Un aumentato tasso di anomalie cromosomiche numeriche, aneuploidie, a carico dei gameti maschili è associabile a ridotta percentuale di gravidanza o più alta percentuale di aborto. Spermatozoi aneuploidi possono essere riscontrati sia in soggetti con alterazione cromosomica costitutiva, sia in soggetti con cariotipo normale. In caso di aborto ripetuto è pertanto pertinente studiare la costituzione cromosomica dello spermatozoo, espressione del contributo paterno allo sviluppo del futuro embrione.

Bibliografia essenziale:

Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study. Barih GM, et al. Fertil Steril. 2016. Authors Barih GM1, Jacoby E2, Binkley P2, Chang TC2, Schenken RS2, Robinson RD2.

Analisi mutazioni gene NALP7 (NLRP7):

Nel caso in cui la precedente gravidanza sia incorsa nello sviluppo di una mola idatiforme, l'analisi delle mutazioni a carico del gene NALP7 garantisce l'esclusione di forme ereditarie. Tale mutazione è presente anche in microaborti sempre collegati ad anomalie della fecondazione (es. triploidie)

Bibliografia essenziale:

Women heterozygous for NALP7/NLRP7 mutations are at risk for reproductive wastage: report of two novel mutations. Qian J1, Deveault C, Bagga R, Xie X, Slim R. Hum Mutat. 2007 Jul;28(7):74

Analisi SYCP3 (Gene del Complesso sinaptonemale):

Questo gene codifica il complesso sinaptonemico coinvolto nella segregazione meiotica, quindi le mutazioni causano URSA (e azoospermia dei maschi).

Bibliografia essenziale:

SYCP3 mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. Mizutani E1, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Nakanishi M, Sugiura-Ogasawara M.. Hum Reprod. 2011 May;26(5):1259-66.

Analisi del gene HLA-G:

Una ridotta espressione del gene HLA-G è associabile a mancato impianto embrionale per un alterato meccanismo di tolleranza immunologica

Bibliografia essenziale:

HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. Aldrich CL1, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, Schreiber JR, Ober C. Mol Hum Reprod. 2001 Dec;7(12):116

Mutazioni del gene WNT6:

Mutazioni genetiche implicate nell'alterata codifica delle proteine dell'embriogenesi

Bibliografia essenziale:

Novel missense mutation in WNT6 in 100 couples with unexplained recurrent miscarriage. Zhang Y1, Li G2, Fan Y3, Cui Y2, Huang S2, Ma J2, Yan J4, Chen ZJ4. Hum Reprod. 2015 Apr.

Mutazioni del gene CEP250:

Mutazioni di questo gene sono coinvolte nei processi mitotici e nella micropoliabortività.

Bibliografia essenziale:

Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II: whole-exome sequencing reveals candidate variants. Filges I1, Manokhina I2, Peñaherrera MS2, McFadden DE3, Louie K2, Nosova E4, Friedman JM2, Robinson WP5. Mol Hum Reprod. 2015 Apr;21(4):339-46. doi: 10.1093/molehr/gau112. Epub 2014 Dec 11

Mutazioni del gene CGB:

Mutazioni di questo gene sono coinvolte nell'alterata produzione dell' HGC e del mantenimento della gravidanza.

Bibliografia essenziale:

Structural and functional analysis of rare missense mutations in human chorionic gonadotrophin β -subunit. Nagirnaja L1, Venclovas Č, Rull K, Jonas KC, Peltoketo H, Christiansen OB, Kairys V, Kivi G, Steffensen R, Huhtaniemi IT, Laan M. Mol Hum Reprod. 2012 Aug;.

Mutazioni del gene NLRP10:

Mutazioni di questo gene sono coinvolte nell'alterata risposta allo-immunitaria dell'attecchimento embrionario.

Bibliografia essenziale:

Structural and functional analysis of rare missense mutations in human chorionic gonadotrophin β -subunit. Nagirnaja L1, Venclovas Č, Rull K, Jonas KC, Peltoketo H, Christiansen OB, Kairys V, Kivi G, Steffensen R, Huhtaniemi IT, Laan M. Mol Hum Reprod. 2012 Aug;18(8):379-90. doi: 10.1093/molehr/gas018. Epub 2012 May 3

Mutazioni del gene PROKR1:

Mutazioni di questo gene sono coinvolte nell'alterata risposta allo-immunitaria dell'attecchimento embrionario

Bibliografia essenziale:

Gene-gene interactions and risk of recurrent miscarriages in carriers of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and prokineticin receptor polymorphisms. Su MT1, Lin SH2, Chen YC3, Kuo PL4. Fertil Steril. 2014 Oct;102(4)

Mutazioni del gene FOXP3:

Mutazioni di questo gene sono coinvolte nell'alterata risposta allo-immunitaria dell'attecchimento embrionario. E' stato riscontrato molte volte che il rapporto alterato tra cellule T- regolatorie (Treg cells) e T helper 17 cells (Th17), due distinte sottopopolazioni di CD4+ T è alterato in casi di aborto ricorrente inspiegato. La riduzione della sintesi del Th17 deriva dalla alterata espressione del forkhead box P3 (Foxp3) RNA messenger che è più basso negli URSA.

Bibliografia essenziale:

Correlation between protein expression of FOXP3 and level of FOXP3 promoter methylation in recurrent spontaneous abortion. Hou W, Li Z, Li Y, Fang L, Li J, Huang J, Li X, You Z. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Nov;42(11):1439-1444.

Mutazioni del gene OSBPL5:

Mutazioni di questo gene determinano alterazioni della struttura placentare

Bibliografia essenziale:

Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II: whole-exome sequencing reveals candidate variants. Filges I1, Manokhina I2, Peñaherrera MS2, McFadden DE3, Louie K2, Nosova E4, Friedman JM2, Robinson WP5. Mol Hum Reprod. 2015 Apr;21(4):339-46.

Analisi polimorfismi del gene codificante HLA-E:

Polimorfismi di tale gene che codifica per l'Antigene-E (HLA-E) è importante per la tolleranza immunologica. In talune popolazioni è stata scoperta essere causa di URSA. L'HLA-E è un complesso di istocompatibilità (MHC) di classe I che è espresso sul citotrofoblasto e che interagisce con NKG2A, un ricevitore inibitorio sulle cellule natural killer (NK) e che conduce giù regolazione della risposta immunitaria nell'interfaccia materno-fetale e fornisce tolleranza immunitaria materna del feto.

Bibliografia essenziale:

Association between HLA-E gene polymorphism and unexplained recurrent spontaneous abortion (RSA) in Iranian women. Correlation between protein expression of FOXP3 and level of FOXP3 promoter methylation in recurrent spontaneous abortion. Hou W, Li Z, Li Y, Fang L, Li J, Huang J, Li X, You Z. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Nov;42(11):1439-1444016 Jul;14(7):477-82.

Mutazioni Fattore V (G1691A e mut. H1299R) e II (mut. G20210A) di Leiden e altri geni trombofilici:

La trombofilia ereditaria legata al rischio di trombosi venosa è nella comune pratica clinica ritenuta essere responsabile di poliabortività. La mutazione principale del Fattore V è associata a ipercoagulabilità ed infarti placentari. La mutazione del Fattore II è il secondo fattore più comune di trombofilia ereditaria. NB: La sua reale responsabilità è molto controversa. Mentre alcuni studi casistici gliela attribuirebbero, i Cochrane (medicina basata sulla evidenza) e le più grandi metanalisi, così come i maggiori studi caso controllo, sono ancora critici^(8,9,10).

Mutazioni MTHFR (C677T; mut. A1298C):

La trombofilia ereditaria è spesso ritenuta essere responsabile di poliabortività quando in forma omozigote o doppia eterozigosi). E' associata ad un aumento nel sangue di omocisteina secondaria ad una alterazione del metabolismo dell'acido folico. Sono dimostrati maggiori rischi di trombosi ed infarti arteriosi.

NB: Come sopra per la trombofilia "venosa" anche per le mutazioni dell' MTHFR la reale responsabilità è molto controversa. Mentre alcuni studi casistici gliela attribuirebbero, i Cochrane (medicina basata sulla evidenza) e le più grandi metanalisi, così come i maggiori studi caso controllo, sono ancora critici^(8,9,10).

Oltre alle mutazioni suddette si ricercheranno tutte quelle altre che presentino un significato patogenetico. Queste sono sempre più chiare e numerose a causa del continuo evolversi delle conoscenze ^(1,2,3,4,5,6,7).



Tali ricerche vengono condotte mediante specifica ed esclusiva analisi bioinformatica su Whole Genome Sequencing:

***“Altamedica URSA screen®”
(Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Screening)***

*Si tratta della indagine più accurata, estesa e completa sull'esoma umano, eseguita con la tecnica **Next Generation Sequencing** (NGS). Tale tecnica, eseguita da noi su sequenziatori di ultima generazione (Illumina / Thermo Fischer) va a ricercare, su oltre 5.000 geni, tutte quelle mutazioni che dai più recenti, accreditati ed aggiornati database (OMIM; Human Genetic Mapping Disease; Variant Studio ecc) possono essere responsabili di errori nella meiosi, singamia, impianto e sviluppo dell'ovulo fecondato. Si tratta di una analisi attenta e minuziosa che il genetista esegue sulle informazioni derivantigli dal sequenziamento multiplo di migliaia di geni. Questa analisi è oggi resa possibile, presso il nostro istituto, grazie ad un sofisticato programma bioinformatico dei dati che, se osservati in forma bruta, sarebbero indecifrabili ed ininterpretabili.*

NB:

Il panel dei test genetici di Poliabortività, e l'**analisi bioinformatica** dell'Esoma* mediante NGS, sarà corredato di tutte le informazioni necessarie relative alla comprensione dello stesso ed alla gestione del risultato definitivo.

Una accurata e completa relazione genetica e/o clinica sarà allegata ad analisi ultimata e potrà essere discussa nell'ambito di una consulenza genetica.

Il Servizio di Genetica Medica di Altamedica-Artemisia sarà sempre disponibile a fornire qualsiasi tipo di delucidazione e colloquio in sede.

* ALTAMEDICA Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Screening ®

Per informazioni:

ALTAMEDICA ROMA
Viale Liegi 45

Centralino n. tel. 06 8505

Segreteria Reparto di Genetica medica n. tel. 06 8505841

ALTAMEDICA MILANO

L.go Schuster, 1

Centralino n. tel. 02 86996054

SCHEMA RIASSUNTIVO
 Panel di test da predisposizione genetica all'aborto abituale
ALTAMEDICA URSA SCREEN®

Ricerca	Uomo/donna entrambi	Materiale biologico
Cariotipo	Entrambi	Sangue periferico eparinizzato
Cariotipo molecolare	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Aneuploidie spermatiche	Uomo	Liquido seminale 3/5 gg astinenza
Test frammentazione DNA	Uomo	Liquido seminale 3/5 gg astinenza
Analisi mutazioni gene NALP7	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Analisi SYCP3	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Analisi del gene HLA-G	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene WNT6	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene CEP250	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene CGB	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene NLRP10	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene PROKR1	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene FOXP3	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Mutazioni del gene OSBPL5	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Analisi gene HLA-E	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Analisi MTHFR, fattore 5 e 2 di Leiden ed altri geni trombofilici	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
Analisi bioinformatica completa dell'Esoma mediante NGS per la ricerca di mutazioni specifiche	Donna	Sangue in EDTA o tampone buccale
<i>Tutte le informazioni verranno analizzate mediante specifico ed esclusivo programma bioinformatico: Altamedica URSA SCREEN™</i>		

Richiami bibliografici

1. Recurrent Pregnancy loss, causes, controversies and treatment. ed By Taylor and Francis Group 2015
2. Array comparative genomic hybridization in patients with congenital diaphragmatic hernia: mapping of four CDH-critical regions and sequencing of candidate genes at 15q26.1-15q26.2. Slavotinek AM, Moshrefi A, Davis R, Leeth E, Schaeffer GB, Burchard GE, Shaw GM, James B, Ptacek L, Pennacchio LA. *Eur J Hum Genet.* 2006 Sep;14(9):999-1008.
3. Comparison of cytogenetics and molecular karyotyping for chromosome testing of miscarriage specimens. Shah MS, et al. *Fertil Steril.* 2017.
4. Informatics enhanced SNP microarray analysis of 30 miscarriage samples compared to routine cytogenetics. Lathi RB, et al. *PLoS One.* 2012. Authors Lathi RB1, Massie JA, Loring M, Demko ZP, Johnson D, Sigurjonsson S, Gemelos G, Rabinowitz M.
5. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. Rosenfeld JA, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Authors Rosenfeld JA1,2, Tucker ME3, Escobar LF3, Neill NJ1,2, Torchia BS1, McDaniel LD1, Schultz RA1, Chong K4, Chitayat D4.
6. Traditional karyotyping vs copy number variation sequencing for detection of chromosomal abnormalities associated with spontaneous miscarriage. Liu S, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Authors Liu S1, Song L1, Cram DS2, Xiong L1, Wang K1, Wu R1, Liu J3, Deng K1, Jia B1, Zhong M1, Yang F1.
7. Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Review article Dhillon RK, et al. *BJOG.* 2014. Authors Dhillon RK1, Hillman SC, Morris RK, McMullan D, Williams D, Coomarasamy A, Kilby MD.
8. Meta-analysis of aspirin-heparin therapy for un-explained recurrent miscarriage. Ling T1, Xian-Jiang W2. *Chin Med Sci J.* 2016 Nov 20;31(4):239-246.
9. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. de Jong PG1, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 4;(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
10. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004734.
11. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Maraka S1,2, Ospina NM1,2, O'Keeffe DT1, Espinosa De Ycaza AE1, Gionfriddo MR2,3, Erwin PJ4, Coddington CC 3rd5, Stan MN1, Murad MH2,6, Montori VM1,2. *Thyroid.* 2016 Apr;26(4):580-90.
12. Progesterone for preventing miscarriage. Haas DM1, Ramsey PS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 31;(10):CD003511.
13. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Balogun OO1, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 6;(5):CD004073.
14. Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage. Aleman A, Althabe F, Belizán J, Bergel E. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003576



Laboratorio di Genetica Medica

ALTAMEDICA ROMA

Viale Liegi 45 – 00198 Roma

Centralino **068505** Laboratorio **068505841**

www.testpoliabortivita.it – www.altamedica.it

e-mail: genetica.medica@artemisia.it

(Brochure ad esclusivo utilizzo del medico)