

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ
ΣΕ ΑΠΟΒΟΛΕΣ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ.
Η ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΝΟΣ ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΖΗΤΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ΑΠΛΑ ΜΕΣΑ****Ε. Κατσιμάνης, Μ. Μακρής, Κ. Σαλαμπάσης, Α. Παππάς, Δ. Κασσάνος****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Σκοπός: Η διεξοδική διερεύνηση του αιτίου των αποβολών 1ου τριμήνου πρακτικά περιορίζεται σε περιστατικά καθ' ἑξιν αποβολών αλλά ακόμα και εκεί η τεκμηρίωση διάγνωσης θεωρείται συχνά περίπλοκη ή αδιέξοδη πρακτική. Εντούτοις η αιτιολογική κατάταξη των αυτομάτων εκτρώσεων παραμένει ενδιαφέρουσα όχι μόνο επειδή το πρόβλημα είναι συχνότατο αλλά και επειδή από το σύνολο των δυνητικών αιτιών αποβολών δύο κύριοι παράγοντες ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων. Ο στόχος της εργασίας αυτής είναι να προσελκύσει νέο ενδιαφέρον στη χρήση συμβατικών μεθόδων για τη διερεύνηση αποβολών πρώτου τριμήνου δεδομένου ότι το μαιευτικό ιστορικό, η υπερηχογραφική εικόνα της κύησης και η ιστολογική εξέταση δεν έχουν αξιοποιηθεί πλήρως ως παράγοντες διάγνωσης και πρόγνωσης.

Υλικό: Εξετάσθηκαν 39 διαδοχικά περιστατικά αυτομάτων αποβολών 1ου τριμήνου.

Μέθοδοι: Μελετήθηκε αναδρομικά με χρήση Fisher exact probability test η σχέση της ηλικίας της μητέρας και του μαιευτικού ιστορικού με τον υπερηχογραφικό «φαινότυπο» της κύησης.

Αποτελέσματα: Τα περιστατικά κατατάχθηκαν υπερηχογραφικώς σε μία ομάδα που εμφάνιζε ανεμβρυονικό σάκκο κύησης (n=10) και μια δεύτερη ομάδα με έμβρυα που δεν είχαν καρδιακή λειτουργία (n=19), ενώ στις υπόλοιπες 10 περιπτώσεις επρόκειτο για ατελείς αποβολές με άμορφα προϊόντα κύησης. Βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ πρώιμου εμβρυονικού θανάτου (έμβρυο χωρίς καρδιακή λειτουργία) με πρώτη κύηση (gravida 1) και νεότερη ηλικία της μητέρας. Επίσης βρέθηκε ότι η παρουσία ανεμβρυονικού σάκκου σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Συμπεράσματα: Πιστεύουμε ότι ο συνδυασμός μαιευτικού ιστορικού και υπερηχογραφικής εικόνας προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την αιτιολογική κατάταξη των αυτομάτων αποβολών. Συνεπικουρούμενοι από μια στοχευμένη ιστολογική εξέταση των προϊόντων κύησης οι παραπάνω δείκτες θα μπορούσαν να δώσουν με χαμηλό κόστος αξιόπιστες απαντήσεις στη διαγνωστική διερεύνηση των σποραδικών αποβολών 1ου τριμήνου.

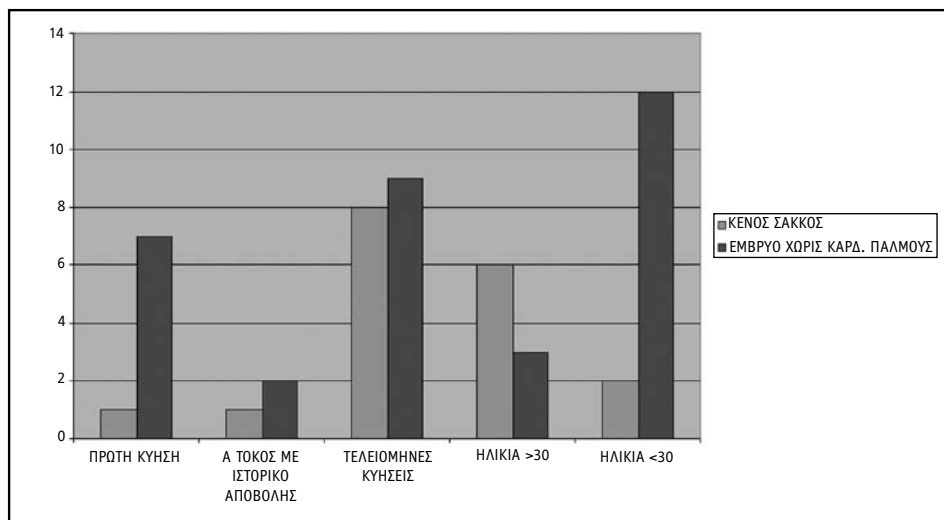
Όροι ευρητηρίων: Αποβολές πρώτου τριμήνου, αυτόματη έκτρωση, ανεμβρυονικός σάκκος, παλίνδρομη κύηση, πρόγνωση σε καθ' ἑξιν αποβολές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναφέρεται ότι ο αριθμός των αυτομάτων αποβολών παρουσιάζει μια αργή αλλά σταθερή αύξηση που μόνον εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση της μέσης ηλικίας των μητέρων. Για παράδειγμα στη Σουηδία κατά την τελευταία 20ετία η αναλογία αποβολών προς κύησεις στις άτοκες γυναίκες ανήλθε από 8,6% σε 13,9%¹. Παρά τη συχνότητα του προβλήματος όμως και την ψυχολογική επιβάρυνση που προκαλείται στους υποψήφιους γονείς, σπάνια επιχειρούν οι ιατροί να αναζητήσουν τη διάγνωση του αιτιολογικού μηχανισμού. Ακόμα και στις περιπτώσεις καθ' ἑξιν αποβολών, όπου ο έλεγχος είναι πιο διεξοδικός, στην πλειονότητα (52,7%) των περιπτώσεων δεν καταλήγουν οι ειδικές κλινικές σε διαγνώσεις², ίσως επειδή οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την απόρριψη του κηύματος είναι ιδιαίτερα πολύπλοκοι ή επειδή δεν υπάρχει αρκετή αισιοδοξία για τη δυνατότητα στοχευμένης και αποτελεσματικής θεραπείας. Ενώ όμως η διαγνωστική μας ακρίβεια ως προς τα αίτια αποβολών υστερεί σημαντικά, προκαλεί εντύπωση το ότι η υπερηχογραφική εξέταση και η ιστοπαθολογική εκτίμηση των προϊόντων κύησης, αν και είναι ιατρικές πράξεις ρουτίνας, δεν έχουν αξιοποιηθεί επαρκώς για τη διερεύνηση των αποβολών 1ου τριμήνου. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας των καθ' ἑξιν αποβολών σε σχέση με την ιστολογική εξέταση βρήκε δώδεκα μόνον αξιολογήσιμες μελέτες³. Ο σκοπός της δημοσίευσής μας είναι να ενισχύσει το ενδιαφέρον για τη χρήση κλασικών διαγνωστικών εργαλείων της καθημερινής πράξης στη διερεύνηση των αποβολών. Η υπόθεση που εξετάζουμε σε αυτή την αναδρομική μελέτη είναι ότι η διερεύνηση της αιτίας των αποβολών

Πίνακας 1. Συσχετίσεις με το ιστορικό και την ηλικία των εγκύων

	Ανεμβρυονικός σάκκος n = 10	Εμβryo χωρίς καρδιακούς παλμούς n = 19
Πρώτη κύηση (Gravida 1)	1	7
Ιστορικό τελειόμηνης κύησης	8	9
Ατοκος με ιστορικό αποβολής	1	2
Ηλικία > 30	6	3
Ηλικία < 30	2	12



Εικόνα 1. Το γράφημα απεικονίζει εποπτικά τα δεδομένα του πίνακα.

μπορεί να βοηθηθεί από απλά μέσα όπως το μαιευτικό ιστορικό και η υπερηχογραφική εικόνα του κύηματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Εξετάστηκαν αναδρομικώς όλες οι περιπτώσεις αυτομάτων αποβολών κύσεων πρώτου τριμήνου που αντιμετωπίστηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Άργους κατά το διάστημα των 10 τελευταίων μηνών. Συνολικά εξετάστηκαν 39 περιστατικά, οι ασθενείς είχαν ηλικία 22 – 42 ετών (μ.ο.=30,57) και η ηλικία κύησης στην οποία συνέβη η αυτόματη διακοπή της κύησης ήταν 5-13 εβδομάδες (μ.ο.=7,44 εβδομάδες) από την τελευταία έμμηνη ρύση.

Σε καμία περίπτωση δεν είχε προηγηθεί τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης και καμία ασθενής δεν έπαυχε από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης καμία από τις ασθενείς δεν είχε σε κάποια από τις προηγούμενες κυήσεις της ιστορικό συγγενών ανωμαλιών κύηματος, νοητικής υστέρησης ή περιγεννητικών θανάτων ή αποβολών μετά τη 12η εβδομάδα.

Βάσει της υπερηχογραφικής απεικόνισης κατά τη διάγνωση «παλινδρόμου» κύησης τα περιστατικά υποδιαιρέθηκαν σε (α) αποβολές με κενό σάκκο κύησης (ανεμβρυονικός σάκκος - blighted ovum), (β) περιπτώσεις όπου απεικονιζόταν έμβryo χωρίς παρουσία καρδιακών παλμών και (γ) περιπτώσεις που δεν μπορούσαν να καταταχθούν σε μία από τις δύο παραπάνω κατηγορίες.

Διάγνωση ανεμβρυονικού σάκκου κύησης γινόταν σε κάθε περίπτωση που απεικονιζόταν υπερηχογραφικώς κενός σάκκος διαμέτρου μεγαλύτερης από 15 mm χωρίς ανάπτυξη εμβρύου σε επανέλεγχο μετά από μία εβδομάδα ή κενός σάκκος διαμέτρου μεγαλύτερης από 25 mm σε οποιαδήποτε στιγμή της κύησης. Διάγνωση απουσίας καρδιακής λειτουργίας γινόταν σε κάθε περίπτωση που ήταν αδύνατη η αντίχενυση παλμών και αιματικής ροής σε έμβryo με

κεφαλοουραίο μήκος μεγαλύτερο ή ίσο με 7 mm. Εκκενωτική απόξεση και ιστολογική εξέταση ρουτίνας για τεκμηρίωση της ύπαρξης προϊόντων κύησης και αποκλεισμό τροφοβλαστικής νόσου γινόταν σε όλα τα περιστατικά και δεν υπήρχε καμία περίπτωση μερικής ή πλήρους μύλης κύησης.

Η σχέση μεταξύ (α) ηλικίας ασθενούς (μεγαλύτερη ή μικρότερη των 30 ετών) / ιστορικού προηγούμενων κύησεων (πρώτη κύηση ή ιστορικό τελειόμηνων κύησεων) και (β) υπερηχογραφικής εικόνας κατά τη διάγνωση εξετάστηκε με δοκιμασία Fischer exact probability.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε δέκα περιπτώσεις η διαδικασία της αποβολής ήταν αρκετά προχωρημένη ώστε να μην είναι δυνατή η υπερηχογραφική εκτίμηση του μηχανισμού αποβολής, δηλαδή επρόκειτο για ατελή αποβολή με παρουσία αποδιοργανωμένων προϊόντων κύησης μέσα στη μήτρα. Τα υπόλοιπα 29 περιστατικά υποδιαιρούνται σε 10 περιπτώσεις με ανεμβρυονικό σάκκο κύησης και 19 περιπτώσεις παρουσίας εμβρύου χωρίς καρδιακή λειτουργία. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει πολύ πρώιμες εμβρυονικές απώλειες (ουδέποτε απεικονισθείσα καρδιακή λειτουργία, n=15) καθώς και εμβρυονικές απώλειες μετά από ανίχνευση καρδιακής λειτουργίας.

Οι συσχετίσεις με το ιστορικό και την ηλικία των εγκύων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Το γράφημα (εικόνα 1) απεικονίζει εποπτικά τα δεδομένα του πίνακα.

Οι συσχετίσεις εξετάστηκαν με Fischer exact probability test. Η δοκιμασία αυτή ανέδειξε:

1. Σαφή συσχέτιση μεταξύ πρώιμου εμβρυονικού θανάτου και απουσίας προηγούμενης κύησης ($p=0,107$). Συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις όπου υπερηχογραφικά ανιχνεύθηκε έμβρυο χωρίς καρδιακή λειτουργία το πηλίκο πιθανοτήτων (Odds Ratio) για απουσία προηγούμενης κύησης ήταν 6,2.
2. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανεμβρυονικού σάκκου κύησης και μεγαλύτερης ηλικίας της μητέρας ($p=0.016$). Στις περιπτώσεις με ανεμβρυονικό σάκκο το πηλίκο πιθανοτήτων για ηλικία της μητέρας μεγαλύτερη των 30 ετών ήταν 12.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μαιευτικό ιστορικό έχει χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για τη διερεύνηση αποβολών 1ου τριμήνου μόνο σε ένα πολύ μικρό αριθμό εργασιών, είτε σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα^{4,5} όπως στην παρούσα δημοσίευση ή σε συνδυασμό με την ιστολογική εξέταση⁶.

Η αποουσιαστικότητα των γνώσεών μας ως προς τους μηχανισμούς που καθορίζουν την επιτυχία ή αποτυχία της πλακουντιακής διεύθυνσης προκαλεί αναπόφευκτα σύγχυση. Άλλωστε τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα δεν παρακολουθούν τα διάφορα προτεινόμενα βιολογικά μοντέλα αποβολής και σύμφωνα με τις βρετανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση των καθ' ἑξιν αποβολών, καμία από τις διαθέσιμες παρεμβάσεις δεν έχει μέχρι σήμερα αποδείξει την αξία της με τυχαιοποιημένες μελέτες⁷. Εντούτοις η αυτόματη αποβολή πρώτου τριμήνου είναι εξαιρετικά συχνή επιπλοκή της κύησης και όλοι οι κλινικοί γιατροί είναι μάρτυρες της αγωνίας που εκφράζουν τα ζευγάρια αν δεν μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη του φαινομένου να διαφωτισθούν – τουλάχιστον – ως προς την αιτία του. Πρόκειται εδώ να επισημανθεί ότι η αιτιολογική ταξινόμηση των αποβολών είναι απλούστερη στο πρώτο σε σχέση με το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Στο 1ο τρίμηνο, από το σύνολο των δυνητικών αιτίων αποβολών δύο κύριοι παράγοντες ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων: οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες του κηήματος και οι διαταραχές της αλληλεπίδρασης τροφοβλάστης-ενδομητρίου. Αντίθετα στο 2ο τρίμηνο, πέρα από τις δύο αυτές αιτίες αποτυχίας της κύησης, επιπροστίθενται όπως γνωρίζουμε άλλες δύο βασικές, ενίοτε επικαλυπτόμενες, παθολογίες: η ανεπάρκεια του τραχηλικού στομίου και οι λοιμώξεις.

Από τη σειρά των περιστατικών μας προκύπτει ότι ανεμβρυονικοί σάκκοι σχετίζονται με αυξημένη ηλικία της μητέρας, ενώ παρουσία εμβρύων χωρίς καρδιακή λειτουργία είναι συχνότερη σε νεότερες γυναίκες καθώς και σε γυναίκες που δεν είχαν ιστορικό τελειόμηνης κύησης. Η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ανεμβρυονικών σάκκων κύησης και ηλικίας άνω των 30 είναι αρκετά εύλογη, καθώς είναι γνωστό ότι αύξηση ηλικίας της μητέρας συσχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης τρισωμιών και ότι η παρουσία εμβρυικών ιστών στα προϊόντα κύησης σχετίζεται με φυσιολογικό καρύοτυπο⁸.

Ο παράγοντας «πρώτη κύηση», που σύμφωνα με τα ευρήματά μας συσχετίζεται με παρουσία εμβρύου χωρίς καρδιακή λειτουργία, είναι πιθανό να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Θα μπορούσε, για παράδειγμα, να υποθέσει κανείς ότι η ανοσολογική απόρριψη του κηήματος είναι περισσότερο πιθανή σε περιπτώσεις πρώτης κύησης, αφού μια προηγούμενη κύηση, επιτυχής ή μη, ίσως έχει τροποποιήσει ευνοϊκά τις αναλογίες μεταξύ των πληθυσμών λεμφοκυττάρων του ενδομητρίου. Οι Kohut και συν ανέφεραν ότι κατά την ιστολογική εξέταση του πλακούντα και φθαρού οι βλάβες τύπου αγγειοπάθειας ή χρόνιας φλεγμονής ήταν συχνότερες στις γυναίκες που απέβαλαν στην πρώτη τους εγκυμοσύνη⁶. Όμως το γεγονός ότι ένα ιστορικό τελειόμηνης κύησης αφενός αποκλείει

κάθε περίπτωση χρονίου προβλήματος με καθ' ἑξιν αποβολές αφετέρου σχετίζεται με αυξημένη ηλικία μητέρας αποτελεί στατιστικά «συγγυτικό παράγοντα».

Ήδη αναφέραμε ότι η αξιοποίηση της ιστοπαθολογικής εξέτασης υπήρξε μάλλον περιορισμένη ακόμα και στις περιπτώσεις καθἑξιν αποβολών και η γενική εντύπωση ήταν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η μορφολογική εκτίμηση δεν μπορεί να καθορίσει την αιτία της αποβολής³. Εντούτοις με έλεγχο καρυότυπου των προϊόντων κύησης έχει βρεθεί πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρυότυπου και ιστολογικής εικόνας^{8,9}, έστω και αν δεν υπάρχει ομοφωνία¹⁰. Γενικά η ιστολογική εξέταση πλακούντα/φθαρτού μπορεί να υποδηλώνει είτε ανευπλοειδισμό ή προβλήματα φλεγμονής/αγγειοπάθειας στην πλακουντοποίηση. Τα ανοσο-αγγειακά προβλήματα συσχετίζονται με ιστολογική εικόνα χρόνιας ιστοκυτταρικής μεσολαχνίτιδας, μαζικής περιλαχνικής εναπόθεσης ινικής και μειωμένης τροφοβλαστικής διείσδυσης ενώ στις ανευπλοειδικές κύσεις παρατηρούνται δυσμορφικά χαρακτηριστικά των λαχνών: κυρίως υδρωπικές λάχνες και ενδολαχνικές κοιλότητες. Αναφέρεται ότι η ανεύρεση ενδολαχνικής κυκλοφορίας (που υποδηλώνει ηλικία κύησης τουλάχιστον 11 εβδομάδων), η χρόνια ενδολαχνίτιδα και τα έμφρακτα λαχνών συσχετίζονται με χρωμοσωμικά φυσιολογικά κήματα με αρκετά υψηλή προγνωστική αξία¹¹. Με φυσιολογικό καρυότυπο συσχετίζεται επίσης η ύπαρξη εμβρυικών ιστών (π.χ. ομφάλιου λώρου) και απύρηνων ερυθροκυττάρων⁸. Είναι επομένως αρκετά πιθανό ότι η ανάπτυξη ενός συστήματος βαθμολογίας (scoring) βασιζόμενου στο ιστορικό, την υπερηχογραφική εικόνα και την ιστολογική εξέταση θα έδειχνε τη σωστή διάγνωση με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας.

Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι ακόμα και με μόνη τη χρήση του ιστορικού προηγούμενων κύσεων και του υπερηχογραφικού «φαινότυπου» είναι δυνατό να τεθεί μια αδρή προκαταρκτική διαφοροδιάγνωση η οποία δεν στερείται πρακτικής κλινικής αξίας. Για παράδειγμα, μετά από δύο ανεμβρυονικές κύσεις ο έλεγχος θα μπορούσε να περιοριστεί σε αιμοληψία για καρυότυπο του ζεύγους, με καλή πρόγνωση ακόμα και σε περίπτωση ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών αντιμεταθέσεων. Από την άλλη πλευρά, μετά από δύο αποβολές με εμβρυονικό θάνατο θα μπορούσε να δικαιολογηθεί υστεροσκόπηση και βιοψία ενδομητρίου (έλεγχος ωρίμανσης ενδομητρίου, ανοσοϊστοχημική χρώση για NK cells, αποκλεισμός συγγενούς διαφράγματος μήτρας) καθώς και αιματολογικός έλεγχος για θρομβοφιλικές διαταραχές, αλληλόμορφα HLA-DR κ.λπ.

SUMMARY

Aim/objective of the study: Although spontaneous abortion in the first trimester is the most common misfortune in pregnancy, the investigation and counselling of these patients is seldom conclusive as the underlying biologic mechanisms seem to be diverse and complex. This publication aims to attract more attention in simple diagnostic methods such as the obstetric history and ultrasound image which have been rather underused in miscarriages but have the potential to improve our prognostic powers for such cases without adding financial burden.

Material: A group of 39 consecutive 1st trimester miscarriages.

Methods: We examined the correspondence between the sonographic picture of abortion and maternal obstetric history.

Results: In 29 cases it was possible to discriminate either a fetus with absence of cardiac function (n=19) or an anembryonic gestational sac (“blighted ovum” n=10). By applying the Fischer exact probability test we found a strong association between early embryonic death and no previous pregnancies (OR=6.2, p=0.107) and a statistically significant association between anembryonic sac and age > 30 (OR=12, p=0.016).

Discussion/conclusion : Advanced age is associated with aneuploidism and aneuploidism may be linked to the “blighted ovum” sonographic phenotype. Moreover, past pregnancies have the potential to modify the immunologic milieu of the endometrium. These assumptions are in accordance with our findings and it seems plausible that the combination of obstetric history and sonographic picture can give a valuable hint regarding the etiology of a 1st trimester miscarriage: genetic versus decidual factors. It is likely that if the investigation would encompass a targeted histologic examination of the products of conception, then our prognosis and counselling for future pregnancies could be improved; obviously these assumptions have to be verified by a purpose-built multidisciplinary study.

Key words: miscarriage, spontaneous abortion, anembryonic sac, decidual histology, fetoplacental pathology, prognosis in recurrent miscarriage.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adolfsson A, Larsson PG. Cumulative incidence of previous spontaneous abortion in Sweden in 1983-2003. A register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(6):741-7.
2. Yang CJ, Stone P, Stewart AW. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006 Aug; 46(4):316-22.

3. Jindal P, Regan L, Fourkala EO, Rai R. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathologic examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review *Hum Reprod* 2007 Feb; 22(2):313-6. Epub 2006 Sep 27.
4. Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002 Nov; 78(5):1100-6.
5. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002 May; 17(5):1345-50.
6. Kohut KG, Anthony MN, Salafia CM. Decidual and placental histologic findings in patients experiencing spontaneous abortions in relation to pregnancy order. *Am J Reprod Immunol* 1997 Mar; 37(3):257-61.
7. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006 Sep; 21(9):2216-22. Epub 2006 May 17.
8. Genest DR, Roberts D, Boyd T, Bieler FR. Fetoplacental histology as a predictor of karyotype: a controlled study of spontaneous first trimester abortions. *Hum Pathol* 1995 Feb; 26(2):201-9.
9. Redline RW, Hassold T, Zaragoza M. Determinants of villous trophoblastic hyperplasia in spontaneous abortions. *Mod Pathol* 1998 Aug; 11(8):762-8.
10. Baretton GB, Muller M, Wirtz A, Murken J, Arnholdt H. Numerical chromosome aberrations in abortion tissue. Comparison of conventional cytogenetics and interphase cytogenetics in paraffin sections and nuclear suspensions. *Pathologie* 1998 Feb; 19(2):120-8.
11. Salafia C, Maier D, Vogel C, Pezzullo J, Burns J, Silberman L. Placental and decidual histology in spontaneous abortion: detailed description and correlations with chromosome number. *Obstet Gynecol* 1993 Aug; 82(2):295-303.