

## La sindrome del parto pretermine: lo stato dell'arte

Cipullo S, Cipullo G, De Falco CL, Ruggiero A

Unità Operativa Complessa di Ostetricia e Ginecologia Ospedale Sant'Anna e San Sebastiano Caserta

---

### Abstract

La sindrome del parto pretermine, definita come la nascita entro la 20 e la 36 settimana di gestazione, rappresenta la causa più alta di mortalità e morbidità neonatale e la causa maggiore di morbidità per le gravide. I numerosi fattori eziopatogenetici che sono stati studiati e valutati nella diagnosi, trattamento e prevenzione del parto pretermine vengono di seguito riassunti. Nuove prospettive diagnostiche prevedono l'uso della medicina molecolare e genomica nello studio della sindrome del parto pretermine con interessanti applicazioni future.

*Preterm birth, defined as birth between 20 and 36 completed weeks, represents the single largest cause of mortality and morbidity for newborns and a major cause of morbidity for pregnant women. Authors describe many etiopathological factors that have been studied and evaluated for diagnosis treatment and prevention of preterm labor. Novel diagnostic perspectives have been evaluated considering molecular and genomic medicine as future way of diagnosis treatment and prevention of preterm labor's Syndrome.*

### Introduzione

Il parto pretermine è una delle condizioni più critiche della patologia ostetrica in quanto rappresenta la causa principale di morbidità e di mortalità fetali (1).

La differenza fondamentale fra travaglio a termine e pretermine è che il primo risulta dall'attivazione fisiologica del processo finale comune, mentre il secondo è la conseguenza di una attivazione patologica. Il parto pretermine rappresenta un evento patologico e può essere considerato come la risposta della coppia materno-fetale ad una varietà di eventi dannosi, quali l'infezione e l'ischemia. Se il feto

riesce a superare questi eventi la gravidanza continua e le uniche manifestazioni cliniche riconoscibili saranno alcune contrazioni uterine che non esitano nel parto, un accorciamento ed una dilatazione della cervice uterina.

Si intende attualmente una minaccia di parto pretermine l'inizio del travaglio di parto in un'epoca gestazionale compresa tra l'inizio della possibilità di sopravvivenza del feto fissata in genere tra la 20a-24a e la 37a settimana di gestazione (WHO 1977), indipendentemente dal peso del neonato (OMS e FIGO 2008). Seguendo le indicazioni dell'American College

of Obstetrics and Gynecologists oggi si preferisce distinguere tre diverse condizioni di prematurità:

- “grande prematurità” o “immaturità” (< 28 s.g.)
- “prematuro vera” (28 – 32 s.g.)
- “prematuro solo cronologica” (33-37 s.g.)

Il parto pretermine si identifica classicamente con la presenza di contrazioni uterine, registrate tra 22 e 37 settimane di gestazione, con un ritmo di 4 in 20 min o 8 in un’ora con progressive modificazioni del collo uterino, e/o una dilatazione cervicale  $\geq$  2 cm e/o rottura prematura delle membrane.

#### Epidemiologia

L’incidenza complessiva del PPT è circa del 12-13% negli USA, tra il 5% e il 9% in Europa e del 6.5% in Italia, dove è riportato un tasso di parti < 32 settimane dello 0.85%. L’aumento del tasso di PPT registrato nei paesi occidentali negli ultimi trenta anni è correlato all’aumento da una parte dei casi di PPT iatrogeno, evento incoraggiato dai successi delle cure intensive neonatologiche, e dall’altra delle gravidanze plurime associate alle tecniche di riproduzione assistita che rappresentano il 20% dei casi di PPT. Nei paesi occidentali i PPT < 32 settimane sono responsabili del 35-60% delle morti neonatali.

La mortalità neonatale è inversamente proporzionale all’epoca gestazionale alla nascita, passando dal 99% a 22 settimane, limite della vita neonatale autonoma, a 20% circa a 24-32 settimane, fino a 2% circa a 32-36 settimane. Anche l’incidenza delle sequele a breve e lungo termine della prematurità diminuisce con l’avanzare dell’epoca gestazionale al momento del parto, passando da 19.5% per la sindrome da distress respiratorio (RDS), 8.1% per l’emorragia intraventricolare (IVH) di 3°-4° grado e 4.8% per la enterocolite necrotizzante (NEC) per i nati  $\leq$  33 settimane di gestazione, ad un tasso < 2% per ciascuna di tali patologie per i nati  $\geq$  34 settimane (2,3,4). Il Rapporto sulla Natalità in Campania del 2011 indica come i parti di età gestazionale < 37 settimane siano 2958 su

56233 pari al 5,26%, percentuale immutata rispetto agli anni precedenti.

I nati pretermine invece sono 3.537 su 56.720 pari al 6,24%, proporzione anch’essa stabile. Inoltre, i parti pretermine singoli sono 2.623 pari al 4,8%, mentre quelli gemellari sono 431 pari al 47,2%.

Sempre da questo rapporto emerge, inoltre, come il rischio relativo riferito al parto pretermine nei nati singoli sia più elevato per le donne immigrate e per le donne con basso livello di istruzione materna. Comunque, si conferma in Campania una proporzione più bassa di nati pretermine (6,2%) rispetto ai valori riportati in altre regioni ad elevata natalità quali Veneto (7,9%), Lazio (8,3%), Piemonte (7,1%) ed Emilia Romagna (7,3%)

#### Etiopatogenesi

Questa entità clinica è una condizione ad eziologia multifattoriale, in cui convergono in varia misura componenti materne, fetali o relative agli annessi fetali, pertanto viene considerata come una sindrome secondaria a varie cause che giungono ad una via comune data dalla sequenza contrazioni uterine, modificazioni della cervice e attivazione dell’interfaccia amniocorio-deciduale. Tale sequenza di eventi è da collegare a:

- Attivazione dell’asse HPA materno o fetale
- Infezioni
- Emorragie deciduali
- Sovradistensione uterina

E’ possibile identificare dei fattori di rischio materni quale l’età (<17 anni e >35 anni), il basso livello socio-economico, il peso inferiore a 50Kg, stress, fumo, uso di droghe o alcool, malattie croniche o acute; ostetrici quale un precedente aborto spontaneo nel II trimestre, una storia di precedente parto pretermine, anomalie uterine (conizzazioni, fibromi, malformazioni mulleriane, incompetenza cervico-istmica); riguardanti la gravidanza in corso quali gravidanza gemellare, poliamnios, malformazioni fetali, PROM, perdite ematiche vaginali, incompetenza cervicale, infezioni del tratto genitale.

## Diagnosi

La precoce identificazione tra vero e falso travaglio è difficile prima che sia dimostrabile un appiamento con dilatazione del collo dell'utero.

Visto che la presenza delle sole contrazioni uterine può trarre in inganno l' American College of Obstetrics and Gynecologists ha proposto dei criteri per documentare la minaccia di parto pretermine entro la 37 settimana di gestazione

Si può fare diagnosi di minaccia di parto pretermine in presenza di contrazioni uterine con ritmo di 4 in 20' o 8 in 1 h associate ad almeno uno dei seguenti elementi:

- progressive modificazioni del collo uterino
- dilatazione cervicale > 2 cm
- raccorciamento > dell'80%

Oltre alla visita ostetrica, che resta pur sempre limitata all'esperienza e alla soggettività dell'operatore, al fine di una corretta diagnosi ci si può avvalere di altri strumenti quali la ecografia transvaginale con misurazione della cervicometria (la misura della lunghezza del canale cervicale prima della 15 settimana non ha alcun valore clinico, tra la 22 sg e la 30 sg è descritta con apposite curve che indicano al 50° centile - 35 mm)(5), il test alla fibronectina fetale in condizioni di membrane integre (la presenza di una concentrazione di Fibronectina Fetale >50 ng/mL nelle secrezioni cervicovaginali di donne in gravidanza tra la 22° e la 35° settimana di gestazione è associata a rischio di parto pretermine, valori <50ng/mL sono associati alla continuazione della gravidanza), indici di flogosi con marcatori biologici di infezione materna (conta leucocitaria, PCR materna), esami colturali in pazienti sintomatiche e pertanto esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura, tamponi vaginali. A supporto della validità diagnostica della misurazione della lunghezza della cervice mediante ecografia transvaginale anche nel consentire l'identificazione di pazienti a rischio di infezione uterina vi è uno studio di Gomez e Romero che prende in esame 401 gravidanze singole con MPP,

membrane integre, età gestazionale compresa tra 22 e 35 settimane e dilatazione cervicale all'esame digitale di 3 cm.

Tale studio dimostra che esiste una correlazione significativa tra la presenza di invasione microbica della cavità uterina e lunghezza della cervice e che le pazienti con cervice < 15 mm hanno una più alta percentuale di invasione microbica rispetto a quelle con cervice >15 mm (6,7,8,9).

Gli Autori di tale studio concludono che esiste una correlazione diretta tra lunghezza della cervice uterina al momento del ricovero e la probabilità di coltura positiva del liquido amniotico (per aumentato rischio di infezioni intrauterine per via ascendente) e che la misura ecografica della cervice risulta essere un parametro più affidabile rispetto ad altri quali aumento della PCR, della temperatura corporea materna, leucocitosi ed esame digitale al fine di stabilire il rischio di infezione intrauterina.

## Prevenzione e trattamento

L'identificazione di fattori di rischio prima del concepimento o nelle fasi precoci della gravidanza potrebbe prevenire questa complicanza considerando che 1/3 dei parti pretermine si manifestano fra donne senza fattori di rischio e che pochi interventi possono comunque essere attuati per prolungare la gravidanza in donne a rischio.

Il cerchiaggio elettivo rientra nelle strategie di prevenzione limitatamente a donne con storia di parti prematuri. Dovrebbe essere del tutto evitato nelle gravidanze gemellari(10) e dovrebbe essere proposto come trattamento terapeutico alle donne asintomatiche nelle quali si pone diagnosi ecografica di incompetenza cervicale o con anamnesi positiva, oppure proposto come trattamento d'emergenza alle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine tra la 15 e la 24 sg. Sicuramente il programma di prevenzione prevede anche l'assunzione di uno stile di vita sano che elimini il fumo, l'uso di droghe o alcool, gli stati di maggiore stress psicofisici materni, e che segua una dieta ben bilanciata

prediligendo alimenti ricchi di antiossidanti e omega3. Anche una valutazione del rischio infettivo adeguata può essere di aiuto attraverso la considerazione delle batteriurie asintomatiche e delle infezioni vaginali.

Attualmente, oltre al trattamento chirurgico del cerchiaggio, la minaccia di parto pretermine si avvale dell'uso di farmaci tocolitici (Atosiban), di farmaci per la prevenzione della immaturità polmonare fetale (corticosteroidi), di farmaci antibiotici in caso di positività degli screening infettivologici (tamponi e urinocoltura) e, secondo gli ultimi trend di ricerca in merito, di progesterone vaginale (11,12).

Nel corso degli ultimi anni la considerazione che l'infiammazione giochi un ruolo critico nella modulazione dei meccanismi fisiopatologici alla base del parto spontaneo a termine e pretermine ha indotto alcuni gruppi di studio italiani ad iniziare una valutazione multicentrica dell'uso di lattoferrina nella prevenzione del parto pretermine. Basandosi infatti su studi precedenti che hanno dimostrato una relazione tra contrattilità uterina e livelli elevati di IL-6 nel fluido cervico-vaginale, nel siero materno e nel liquido amniotico, specialmente durante il secondo trimestre di gestazione è stato molto studiato il ruolo dei livelli di IL-6 nei cambiamenti della cervice ed attualmente esistono evidenze su come la valutazione dei livelli di IL-6 abbinato alla ultrasonografia per la valutazione della lunghezza della cervice possano rappresentare un biomarker prenatale in grado di predire il parto pretermine nel secondo trimestre di gestazione. È stato, pertanto, pubblicato uno studio che ha valutato il ruolo della Lattoferrina bovina sui cambiamenti cervico-vaginali di IL-6 e sulla lunghezza della cervice uterina in un gruppo di donne gravide asintomatiche a rischio di parto pretermine a causa di un raccorciamento della cervice nel secondo trimestre di gestazione (13). Questo studio ha dimostrato la correlazione tra IL-6 e raccorciamento cervicale e l'attività della Lattoferrina Bovina nell'inibire la IL-6 con effetti diretti sulla lunghezza cervicale.

Appare evidente come ad oggi non si possa considerare l'uso della lattoferrina in somministrazione vaginale e/o orale una strategia terapeutica validata, ma sicuramente questa molecola può essere ulteriormente studiata e osservata (anche nella nostra realtà) sulla scorta dei risultati incoraggianti già forniti e per il razionale scientifico etiopatogenetico che la vede coinvolta nei meccanismi di difesa dalle infiammazioni.

#### Conclusioni

Il travaglio pretermine, la rottura prematura pretermine delle membrane e l'insufficienza cervicale rappresentano le manifestazioni cliniche di una stessa sindrome. Sono numerosi i processi patologici che possono determinare l'attivazione del miometrio, delle membrane amnio coriali e della decidua. La manifestazione clinica dipenderà dal diverso effetto e dalla sequenza temporale degli eventi che agiscono sulla via terminale comune del parto. Ne derivano considerevoli implicazioni per la comprensione dei meccanismi cellulari e biochimici responsabili della insorgenza del parto pretermine, con risvolti pratici per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione. Nonostante siano stati ad oggi chiariti molti aspetti eziopatogenetici del parto pretermine restano ancora dei punti oscuri che necessitano di ulteriori approfondimenti. In particolare il rapporto tra infezione ed infiammazione intrauterina sarà meglio chiarificato dall'estendersi di nuove tecniche di biologia molecolare atte ad identificare la presenza di specie microbiche batteriche e virali non note o attualmente non rilevabili con le colture standard. Infine, l'esame sistematico dei geni e delle proteine presenti nei tessuti materni e fetali rappresenta una promettente area di ricerca nella comprensione sistematica e completa dei meccanismi coinvolti nel processo del parto pretermine. La genomica funzionale potrebbe permettere infatti un approccio molecolare alla comprensione del processo del parto e dei suoi meccanismi di attivazione ed un approccio razionale alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione della sindrome del parto pretermine.

## Bibliografia

- 1) Cunningham FG et al., Williams Obstetrics, 22ND edition, 2005
- 2) Guidelines N.I.C.E. Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland, CEMACH, Giugno 2008
- 3) Office for National Statistics. Mortality statistics: childhood, infant and perinatal. Review of registrars' general on deaths in England and Wales, 2003. London 2005; Cunningham FG, et al Williams Obstetrics 22nd ed. 2005
- 4) Steer PJ. The epidemiology of preterm labour. BJOG: an International journal of obstetrics and gynecology 2006 Dec; 113 Suppl 3:1-3 RevMan The Cochrane Collaboration 2008.
- 5) Ross MG, Cousins L, Baxter-Jones R, Bemis-Heys R, Catanzarite V, Dowling D. Objective cervical portio length measurements: Consistency and efficacy of screening for a short cervix. J Reprod Med, 2007 May;52(5):385-9
- 6) Gomez R, Romero R, Medina L, Carstens M, Espinoza J, Rojas I. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007 Feb;20(2):167-73.
- 7) Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. Am J Obstetrics Gynecology. May 1992;166(5):1515-28.
- 8) Gomez R, Romero R et al. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 2005;192: 678-689
- 9) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotic for preterm rupture of membranes. Cochrane Collaboration 2008. 2008 Oct;199(4):391.e1-7.
- 10) McDonald IA, Cervical cerclage; Cervical cerclage for preventing pregnancy loss in women. The Cochrane Collaboration. 2008.
- 11) Ruddok N, Shi S, Jain S, et al. Progesterone but not 17 Alphahydroxyprogesterone caproate inhibits human myometrial contractions. Am J Obstet Gynecol.
- 12) O'Brian J, De Franco E, Adair D, et al. Progesterone reduces the rate of cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: S7.
- 13) Locci M, Nazzaro G, Miranda M, Salzano E, Montagnani S, Castaldo C, De Placido G. Vaginal lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for pre-term labour for shortened cervix: cervical length and interleukin-6 changes. J Obstet Gynaecol. 2013 Feb;33(2):144-8.