

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Pediatria

Dottorato di Ricerca in

“Riproduzione, Sviluppo ed

Accrescimento dell'uomo”

XXIV ciclo

Coordinatore: Prof. Claudio Pignata

Tesi di Dottorato

***Parto pretermine nelle gravidanze complicate:
nuove strategie diagnostiche e terapeutiche***

Candidato

Dott.ssa Raffaella Poppiti

Tutore

Prof.ssa Mariavittoria Locci

Anno Accademico 2010-2011

INDICE

Capitolo 1

Il parto pretermine

Definizione ed epidemiologia	pag 4
Eziopatogenesi e fisiopatologia	pag 5
Diagnosi	pag 10
Test di screening per il rischio di parto pretermine	pag 11
Terapia	pag 16
Studi condotti	pag 24

Capitolo 2

Parto pretermine e gravidanza gemellare

Studi condotti	pag 26
----------------	--------

Atosiban versus cerchiaggio cervicale nelle pazienti con gravidanza gemellare a rischio di parto pretermine. Nostra esperienza.

Introduzione	pag 32
Obiettivo	pag 34
Materiali e metodi	pag 34
Risultati	pag 35
Discussione	pag 35
Conclusioni	pag 38
Studi condotti	pag 39

Ripetizione del trattamento con atosiban nelle gravidanze gemellari. Nostra esperienza.

Introduzione	pag 41
Obiettivo	pag 43
Materiali e metodi	pag 43
Risultati	pag 44
Discussione	pag 45
Conclusioni	pag 47

Studi condotti pag 48

Capitolo 3

Parto pretermine e patologie autoimmuni.

Introduzione pag 53

Obiettivo pag 55

Materiali e metodi pag 56

Risultati pag 56

Discussione pag 56

Conclusioni pag 59

Studi condotti pag 60

Figure pag 92

Bibliografia pag 96

CAPITOLO 1

IL PARTO PRETERMINE

Definizione ed epidemiologia

Il parto pretermine è stato definito dalla World Health Organization, come un parto che avviene prima di 37 settimane complete di gestazione (1); complica il 6-7% delle gravidanze e la sua incidenza è rimasta sostanzialmente immutata negli ultimi 30 anni, ad evidenziare come gli sforzi fino ad ora eseguiti per cercare di prevenirlo abbiano modificato solo in minima parte la sua occorrenza.

Nel mondo si verificano circa 13 milioni di nascite pretermine ogni anno. L'incidenza è di circa l'11% nel Nord America, circa il 5,6% in Oceania e circa il 5,8% in Europa (2). Il suo aumento nell'ultimo decennio potrebbe essere in parte spiegato dall'incremento di nascite pretermine iatrogene, dalla rianimazione sempre più aggressiva dei bambini molto pretermine, dall'aumento dell'età della madre, da tassi maggiori di tecnologie di riproduzione assistita (ART) e da gestazioni multiple correlate a queste tecnologie. Anche le gravidanze singole dopo la fecondazione in vitro sono a maggior rischio di nascita pretermine (3). Questo aumento è piuttosto allarmante, considerando che la nascita pretermine è associata a un rischio significativo di patologia e decesso nel neonato.

Il 75% delle morti neonatali, escludendo la patologia malformativa, sono dovute alla prematurità. La mortalità neonatale è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale al parto, 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 (4).

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 (5).

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Alla luce dell'elevata incidenza del parto pretermine e delle sue sequele, si rende necessario approfondire i molteplici meccanismi patogenetici alla base di tale sindrome in maniera da attuare una terapia eziologica. A fronte, dunque, di una eziopatogenesi multifattoriale, non risulta giustificabile né individuabile un trattamento unico per tutte le gestanti. È necessario, invece, riconoscere, modificare ed eliminare i fattori di rischio e identificare e trattare precocemente le pazienti ad alto rischio. Il parto pretermine può essere considerato, quindi, una sindrome secondaria a varie cause che giungono ad una via comune, data dalla sequenza di contrazioni uterine, modificazioni della cervice e attivazione dell'interfaccia amniocorio-deciduale.

Per quanto le cause del parto pretermine sono spesso difficili da riconoscere, possono essere suddivise in due gruppi:

1. Cause secondarie a patologia infiammatoria-infettiva

Rappresentano circa il 25-40% delle cause come documentato da studi microbiologici sul liquido amniotico e istologici sulla placenta e le membrane. La via di infezione è in genere ascendente dalla vagina attraverso la cervice, all'interfaccia amniocoriale. In condizioni particolari (sepsi materna) l'infezione può essere per via ematogena. I germi più frequentemente causa dell'infezione sono: micoplasma, ureoplasma e i batteri patogeni della flora vaginale. L'infezione determina la produzione da parte dei macrofagi e dei linfociti presenti nell'interfaccia amniocoriale, di citochine, le quali innescano una reazione a catena che esita nella produzione di prostaglandine e leucotrieni, con conseguente stimolazione dell'attività contrattile; e l'attivazione di

metalloproteinasi con funzione enzimatiche di elastasi e collagenasi che causano modificazioni a livello della cervice (maturazione o “ripening”) e la rottura delle membrane amniocoriali.

2. Su base non infiammatoria. A sua volta riconosce varie cause:

a. Sovradistensione uterina. È il caso delle gravidanze multiple o del polidramnios.

La sovradistensione può di per se causare una attivazione della interfaccia amniocoriale con la produzione di citochine che a loro volta possono innescare la reazione a catena sovraesposta. Il parto prematuro può essere iniziato dalla distensione meccanica del miometrio causata da un aumento della dimensione dell'utero oltre la possibilità di compensazione.

b. Patologia della cervice. Può essere secondarie a disturbi congeniti (es. cervice ipoplastica primaria o secondaria ad esposizione in utero a dietilstilbestrolo) o acquisiti, da trauma chirurgico (conizzazione per lesioni della cervice uterina o dilatazioni strumentali della cervice per aborti ripetuti). La conseguenza è definita come “incompetenza cervico-istmica” che determina una prematura dilatazione e maturazione della cervice. Ciò può determinare o una rottura prematura delle membrane amniocoriali o una più facile infezione ascendente dalla vagina con conseguente scatenamento del parto pretermine.

c. Ischemia o emorragia uteroplacentare. Studi istologici hanno dimostrato come in gravidanze con parto pretermine esiste una maggiore incidenza di anomalie della angiogenesi che avviene all'inizio della gravidanza a livello delle arterie spirali con conseguente maggior incidenza di aterosi e trombosi. L'ischemia che si determina e i fenomeni emorragici conseguenti sono in grado di attivare l'interfaccia amniocoriale con insorgenza del parto pretermine. Anche il distacco intempestivo di placenta o le emorragie all'interfaccia amnio-corio-deciduale, attraverso l'aumento della trombina, possono attivare la cascata di produzione delle prostaglandine e determinare parto pretermine.

d. Autoimmune. La possibilità dell'unità feto-placentare di svilupparsi nell'organismo materno rappresenta un modello unico di adattamento dell'organismo a degli antigeni estranei di origine paterna espressi dal feto. Anormalità in questo meccanismo di adattamento possono portare alla comparsa di abortività ripetuta o parto pretermine.

e. Patologia allergica. L'utero contiene un gran numero di mastociti; l'istamina rilasciata da queste cellule causa contrazioni uterine ed una certa percentuale di gestanti con parto pretermine presentano nel liquido amniotico un alto numero di eosinofili.

Purtuttavia, in oltre un terzo dei parti pretermine non si è in grado di identificare nessuna delle cause sovraesposte.

La distinzione eziologica tra cause infettive e non infettive ha un notevole riflesso clinico, in quanto la prognosi dei casi secondari ad infezione è sensibilmente peggiore. Infatti in presenza di infezione, il rischio relativo di non rispondere alla terapia e partorire entro 48 ore è aumentato di 14 volte con conseguente aumento della mortalità e morbosità perinatale rispettivamente di 6 e 22 volte.

La valutazione del rischio, basata su fattori clinici, ha una sensibilità del 20-60% nel predire il parto pretermine. I più importanti fattori di rischio sono: la gravidanza multipla (rischio relativo superiore da 5 a 6 volte), anamnesi positiva per parti pretermine (rischio relativo aumentato da 3 a 4 volte), sanguinamenti vaginali (rischio relativo 3 volte superiore). Di questi, i pregressi parti pretermine sono i più importanti. Un terzo dei parti pretermine tra 22 e 32 settimane di gestazione si verificano in donne con un pregresso parto pretermine. Più precoce è stato il primo parto pretermine, maggiore è la probabilità che si verifichi di nuovo (6). La posticipazione del parto può ridurre la morbilità a lungo termine, favorendo la maturazione di organi e sistemi. Il differimento del parto permette a questo scopo la somministrazione di glicocorticoidi antepartum, che riducono l'incidenza e la severità

della sindrome da distress respiratorio, e permette altresì, il trasferimento del feto in utero presso centri dotati di terapia intensiva neonatale (7).

Le cause che determinano l'inizio di un travaglio pretermine sono ancora oggetto di discussione, tuttavia indipendentemente dalla causa scatenante, quando il travaglio di parto è stato messo in moto, questo procede in maniera autonoma e difficilmente arrestabile, per l'entrata in funzione di una serie concatenata di meccanismi di autoregolazione.

Le funzioni del miometrio e della cervice sono collegate e coordinate durante la gravidanza ed il travaglio di parto. Le cellule miometriali sono unite tra loro attraverso gap junctions che ne sincronizzano l'azione e permettono la conduzione dello stimolo elettrofisiologico durante il travaglio. Inoltre, in questa fase si può osservare l'aumento numerico delle giunzioni cellulari.

I fattori ormonali, di cui fanno parte l'ossitocina, gli estrogeni, il progesterone e le prostaglandine (PG), giocano un ruolo di fondamentale importanza nell'induzione del travaglio pretermine, attraverso una serie di meccanismi sinergici, di tipo endocrino e paracrino.

Le PG sono prodotte dalla decidua e dalle membrane amniocoriali, hanno un ruolo determinante nello scatenare il travaglio di parto, essendo potenti attivatori della contrattilità uterina, inducono inoltre la maturazione cervicale e la formazione di gap junctions. La loro produzione aumenta durante tutta la gravidanza, ed è possibile determinare la loro concentrazione nel liquido amniotico, nel sangue e nelle urine materni. Di particolare interesse sono la $PGF_2\alpha$, che stimola le contrazioni uterine, e la PGE_2 che agisce favorendo la maturazione del collo dell'utero e la dilatazione cervicale. Le PG inducono contrazioni uterine in tutte le fasi della gravidanza se somministrate esternamente. Parallelamente all'azione prostaglandinica nel corso del travaglio di parto, si è riscontrato un aumento dei livelli plasmatici materni di ossitocina e dei suoi recettori ed un progressivo e considerevole aumento della sensibilità materna all'ossitocina stessa. Tali mutamenti hanno un ruolo importante

nel provocare il travaglio e nel mantenere l'attività contrattile uterina nella fase iniziale del periodo dilatante. L'ossitocina infatti, in seguito al legame con i propri recettori e all'attivazione di un secondo messaggero, provoca nelle cellule miometriali un aumento delle concentrazioni di calcio intracellulare e quindi un aumento dell'attività contrattile uterina. Molto importante è inoltre a livello della decidua, la stimolazione da parte dell'ossitocina della $PGF2\alpha$, dalla cui azione dipende l'ulteriore prosecuzione del travaglio (8-9).

Gli estrogeni, che agiscono attraverso i recettori alfa adrenergici causando una riduzione dei livelli intracellulari di cAMP, sono determinanti per la produzione delle proteine contrattili e strutturali della fibrocellula muscolare uterina e rappresentano un fattore essenziale nel determinare l'aumento dei recettori muscolari per l'ossitocina.

Il progesterone agisce attraverso i recettori beta adrenergici causando un aumento dei livelli di cAMP, determinando una desincronizzazione dell'attività contrattile e la comparsa di contrazioni localizzate spontanee (10).

Oltre ai fattori ormonali tra le cause che possono innescare un travaglio di parto, distinguiamo fattori nervosi, dovuti alla stimolazione della motilità delle fibre del miometrio e alla stimolazione che origina dal collo uterino; fattori meccanici come la sovradistensione uterina (gravidanze gemellari, polidramnios) o la brusca riduzione del volume uterino (rottura delle membrane), e fattori ambientali (interventi chirurgici, traumi etc.). L'attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi fetale nelle ultime settimane di gestazione sembra avere un ulteriore ruolo nell'innescare il travaglio di parto. In caso di sofferenza fetale (ipossia, infezioni), la liberazione di glucocorticoidi e ACTH favorirebbero l'innescamento delle contrazioni.

La cervice uterina è una struttura dinamica necessaria per il normale decorso della gravidanza. Il processo di ripening cervicale è legato ad un profondo rimodellamento della matrice extracellulare (MEC) cervicale. Il meccanismo che dà inizio a tale processo sia nel travaglio a termine che in quello pretermine, al momento è

sconosciuto. La cervice umana è composta da tessuto connettivo che consiste principalmente di collagene, da muscolatura liscia, da elastina e fibronectina, e da glicosamminoglicani e proteoglicani che legano la matrice extracellulare. La componente muscolare ed elastica dell'orifizio uterino interno sono responsabili del mantenimento della gravidanza in utero. I cambiamenti cervicali sono legati ad un aumento della vascolarizzazione cervicale, della concentrazione di acqua e ad una disorganizzazione del collagene con una riduzione del contenuto di collagene e di elastina e un aumento della concentrazione di acido ialuronico ed eparan solfato. Tutte queste modifiche determinano la riduzione di consistenza della cervice che ne permette il raccorciamento e la dilatazione durante il travaglio di parto. La cervice ammorbidita è più suscettibile alle contrazioni uterine che determinano accorciamento e dilatazione. Durante il ripening cervicale si osserva un significativo aumento locale di cellule ematiche della serie bianca, pertanto questo processo è legato ad una risposta infiammatoria (11).

La ristrutturazione della MEC è attribuita al rilascio di proteasi dalle cellule infiammatorie quali macrofagi e leucociti. Pertanto si osserva una elevata concentrazione di citochine pro-infiammatorie. In particolare sembra che la IL-8 sia la più coinvolta nel processo di ripening cervicale.

Diagnosi

Il parto pretermine condivide con il fisiologico parto a termine, un processo finale comune, la cui attivazione è però espressione di patologia. L'identificazione precoce del vero travaglio di parto, cioè prima che avvenga un appianamento con dilatazione cervicale è spesso difficile. Le contrazioni di Braxton Hicks o le semplici contratture uterine legate ai movimenti fetali sono descritte come irregolari, non ritmiche e variamente dolorose, spesso non differenziate da quelle che determinano il parto

pretermine, e conducono la donna al ricovero ospedaliero con la diagnosi di minaccia di parto pretermine.

Pertanto l'American College of Obstetricians and Gynecologists nel 1997 ha proposto i criteri per documentare e porre diagnosi di parto pretermine.

Il parto pretermine si identifica con la presenza di contrazioni uterine registrate tra 22 e 37 settimane di gestazione con un ritmo di 4 in 20 minuti o 8 in un'ora con progressive modificazioni del collo uterino, e/o una dilatazione cervicale ≥ 2 cm e/o rottura prematura delle membrane (12).

Nonostante la presenza di criteri così ben definiti, la necessità di un trattamento precoce induce i medici ad emettere diagnosi senza aver soddisfatto i criteri menzionati, e quindi l'incidenza riportata di minaccia di travaglio pretermine è superiore a quella di travaglio prematuro vero e proprio.

Test di screening per il rischio di parto pretermine

L'identificazione precoce di donne a rischio di parto pretermine rappresenta uno degli obiettivi più importanti nell'ambito dell'assistenza prenatale. Gli indicatori primari per l'insorgenza di parto prematuro sono costituiti da fattori individuali, socio-economici, lavorativi, legati alla storia ostetrica e ginecologica della donna. Questi fattori di predizione non sono né sensibili né specifici, pertanto la maggior parte delle donne che partoriscono pretermine non viene identificata in base al rischio e la maggior parte delle donne ritenute ad alto rischio non partorisce pretermine. Circa metà delle donne che partoriscono pretermine non presenta fattori di rischio ovvi. Inoltre, tale metodo si basa prevalentemente sull'anamnesi ostetrica remota, la sua accuratezza è particolarmente bassa tra le primipare, che costituiscono circa il 50% delle donne interessate dalla nascita pretermine (13). Per questo motivo sono stati esplorati nuovi marcatori di predizione.

La valutazione ecografia della cervice uterina e il dosaggio della fibronectina fetale (FNN) nelle secrezioni vaginali sembrerebbero possedere un potenziale maggiore nella definizione del profilo di rischio; sono emersi, pertanto, come indicatori secondari, tuttavia i dati relativi a specificità e sensibilità di questi fattori non sono risultati abbastanza significativi da poterli utilizzare nello screening della popolazione a basso rischio (14). Le strategie di prevenzione mirano ad individuare la popolazione ad alto rischio di parto pretermine, attraverso l'uso combinato di markers ecografici (cervicometria transvaginale) e biochimici, che includono il dosaggio della FNN e la valutazione degli indici di infiammazione (PCR) nello screening delle infezioni vaginali.

Nelle pazienti asintomatiche che presentino positività per i fattori di rischio sopra indicati è consigliabile eseguire alla 24^a settimana di gestazione, la misurazione ecografica transvaginale della lunghezza cervicale e la ricerca della fibronectina fetale (FFN) nelle secrezioni vaginali. Mentre quest'ultimo test risulta alquanto costoso, l'ecografia transvaginale è in uso in tutte le strutture ospedaliere e la learning curve per il calcolo della cervice è di breve durata e di facile applicazione.

a) Ecografia transvaginale e cervicometria

L'esame obiettivo ostetrico per individuare le modificazioni della cervice uterina risulta scarsamente riproducibile in quanto associato ad una alta variabilità tra gli operatori e quindi ad una alta percentuale di diagnosi falsamente positive (15, 16). Ciò ha portato a una ospedalizzazione spesso inutile delle pazienti con impegno notevole delle risorse umane ed economiche ed all'impiego di farmaci con potenziali effetti collaterali per la madre e il feto. Inoltre, l'esplorazione digitale ha alcuni limiti e potenziali rischi: non fornisce informazioni precise sul grado di dilatazione dell'orifizio uterino interno (OUI) e del tratto superiore del canale cervicale e può essere associata, se ripetuta, ad un più alto rischio di infezioni e di rottura prematura delle membrane (PROM). L'impiego dell'ecografia per lo studio della biometria e

della dinamica della cervice uterina durante la gravidanza è diventata, nell'ultima decade, un importante aiuto nel controllo ostetrico prenatale per l'identificazione delle pazienti ad alto rischio di parto pretermine (17, 18).

In tal senso, un ruolo cruciale sembra essere svolto dalla misurazione ecografica transvaginale della lunghezza cervicale durante il secondo trimestre di gravidanza.

L'esame viene eseguito con sonda transvaginale a vescica vuota. La durata dell'esame non deve essere inferiore a 3 minuti; della cervice viene valutata la lunghezza e la presenza o l'assenza del funneling. Una corretta valutazione ecografica della cervice per via transvaginale richiede l'osservazione di alcuni criteri standardizzati:

- 1) la sonda deve essere introdotta in vagina per pochi cm e quindi retratta, una volta individuati i punti di repere (OUI e orifizio uterino esterno (OUE)) per non comprimere la cervice,
- 2) l'immagine della cervice deve occupare circa i 2/3 dello schermo e deve includere l'OUI, il canale endocervicale e l'OUE,
- 3) il canale endocervicale deve essere visualizzato nella porzione centrale della cervice, in posizione simmetrica rispetto ai margini laterali,
- 4) la misurazione della cervice deve essere effettuata tra l'OUI e l'OUE evidenziati nello stesso piano sagittale,
- 5) devono essere eseguite 3 misurazioni della lunghezza del canale cervicale in mm e registrata quella più corta (Figura 1).

La lunghezza cervicale ecograficamente corrisponde alla linea iperecogena determinata dalla presenza di muco e dalla giustapposizione delle pareti anteriore e posteriore del canale cervicale (Figura 2). L'orifizio uterino interno (OUI) è normalmente piatto (aspetto a T) (Figura 3). Quando inizia la dilatazione cervicale si osserva un allargamento dell'OUI chiamato funneling (ad imbuto) (Figura 4). Il funnel ha aspetti diversi in relazione al grado di incompetenza cervicale, inizialmente ad Y, progredendo poi verso un aspetto a V, nella fase intermedia ed a U nella fase

finale (19). Devono essere considerati come risposta patologica il raccorciamento della cervice stessa e la comparsa o l'ampliamento del funneling (Figura 5). È un test riproducibile e di facile esecuzione.

Vari studi hanno accertato la relazione lineare esistente tra lunghezza cervicale e rischio di parto pretermine. La valutazione mediante ecografia transvaginale della lunghezza della cervice uterina è, infatti, in grado di identificare con buona sensibilità le pazienti a rischio di parto pretermine. L'epoca gestazionale per la valutazione del dato e il cut-off della lunghezza cervicale per la gravidanza singola e gemellare è diverso a seconda dei vari studi.

Il rischio di PPT spontaneo aumenta con il ridursi della lunghezza della cervice uterina (20). L'ecografia transvaginale, grazie alla possibilità di misurare la lunghezza del canale cervicale, rappresenta dopo le 15 settimane di gravidanza il parametro predittivo di parto pretermine più accurato e riproducibile (21,22). Il funneling non è più affidabile della lunghezza del canale cervicale come predittore indipendente di parto pretermine (23). La valutazione del canale cervicale con ecografia transvaginale è indicata in due condizioni: come test di screening nel 2° trimestre in gravide asintomatiche con rischio per parto pretermine documentato; in gestanti con segni e/o sintomi di parto pretermine. La metodica è caratterizzata da un basso valore predittivo positivo (VPP), cioè la previsione di un parto pretermine imminente in presenza di un canale cervicale corto, e da un elevato valore predittivo negativo (VPN), ossia la capacità di prevedere che il parto pretermine non si verifichi in presenza di un canale cervicale lungo. Una cervicometria normale (> 30 mm) consente di escludere nel 99% dei casi un rischio imminente di PPT (entro una settimana) e quindi di ridurre il numero di ricoveri e i costi complessivi legati alla minaccia di parto pretermine e di ottimizzare l'assistenza e le risorse economiche indirizzando le pazienti verso controlli seriati ambulatoriali (24-26). Viceversa, la positività dell'esame (lunghezza cervicale funzionale ≤ 30 mm) è indicazione

all'esecuzione dei test ancillari, al fine di individuare i casi a maggior rischio da sottoporre a management attivo (terapia farmacologica, trasporto in utero).

Numerosi studi effettuati negli ultimi 10 anni su pazienti con minaccia di parto pretermine e membrane integre dimostrano che la lunghezza del canale cervicale è un indice accurato per la predizione del rischio di parto pretermine. In particolare, Jams e coll. (27) hanno dimostrato che una cervice ≥ 30 mm identifica pazienti a basso rischio di parto pretermine (NPV per parti dopo la 36° sett = 100%, prevalenza del 40%), mentre Gomez e coll. (28) hanno evidenziato come una cervice corta (≤ 18 mm) sia associata a un alto rischio di parto pretermine (PPV del 67% per parti prima della 36° sett; prevalenza del 37%). Altri studi hanno preso in considerazione cut-off diversi, ottenendo risultati più o meno simili (29).

Lo screening della cervice nella popolazione generale sembra essere invece associato ad una sensibilità relativamente bassa (variabile da 11 a 58%) e un VPP relativamente basso (variabile da 18 a 52%) (30, 31, 32).

In conclusione, tali studi dimostrano che lo screening della cervice non è proponibile nelle gravide a basso rischio per il basso valore predittivo positivo e l'elevato valore predittivo negativo nella predizione del parto pretermine oltre che per gli alti costi e impegno di risorse umane, mentre può essere indicato per le pazienti a rischio. Ulteriori studi prospettici sono necessari, quindi, per chiarire l'effettiva utilizzazione della metodica nella popolazione a basso rischio e il momento ideale per l'esecuzione di un eventuale screening.

b) Fibronectina fetale

Uno studio recente (29), dimostra che la predizione del parto pretermine risulta ancora più accurata nelle pazienti con minaccia di parto pretermine e membrane integre se si associa alla misurazione della cervice la determinazione della fibronectina fetale. La fibronectina fetale è una glicoproteina della matrice extracellulare prodotta dal corion, presente nell'interfaccia corion-deciduale. Essa

rappresenta un marker sensibile di un danno a livello della giunzione corion-deciduale. È normalmente presente nelle secrezioni vaginali prima della 20^a settimana di gestazione, per poi sparire e riapparire all'inizio del travaglio di parto. Il ritrovamento di FFN nelle secrezioni vaginali, dopo la 22^a settimana rappresenta un marker di scollamento delle membrane amniotiche dalla parete uterina e pertanto può essere utilizzato come indicatore di parto pretermine. Il prelievo del campione per la determinazione di FFN viene effettuato mediante tampone vaginale, risulta positivo per valori > 50 ng/ml. Tale test può essere alterato in caso di infezioni vaginali o di contaminazione con sangue o lubrificanti spesso utilizzati per la visita ostetrica.

L'elevato valore predittivo negativo (VNP) rende questo test utile, nella pratica clinica, per identificare le pazienti che pur essendo sintomatiche, hanno un basso rischio di avere un parto pretermine mentre la positività ha valore predittivo limitato. Una recente metanalisi ha evidenziato una sensibilità del test del 77% ed una specificità dell'87% nel predire il parto pretermine entro 7 giorni.

Terapia

Per quanto riguarda il trattamento della minaccia di parto pretermine, vi sono due tipi di opzioni terapeutiche: “non chirurgica” e “chirurgica”. L'opzione “non chirurgica” prevede: riposo a letto, astensione dall'attività fisica, supplemento con progesterone, e la terapia tocolitica. Invece il trattamento “chirurgico” consiste nell'esecuzione del cerchiaggio cervicale.

a) Terapia tocolitica

L'approccio terapeutico alla prevenzione e alla cura del parto pretermine è basato sull'impiego di diversi agenti tocolitici. Lo scopo primario della terapia tocolitica è di posticipare il parto almeno di 48 ore, periodo necessario alla somministrazione di

glucocorticoidi per ridurre l'incidenza di sindrome da distress respiratorio fetale e di emorragia intraventricolare (33, 34). Lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbilità perinatale legate alla severa prematurità (35). I farmaci ad azione tocolitica sono consigliati da 24+0 a 33+6 settimane. La terapia tocolitica è controindicata in presenza di alcune condizioni materne (corioamnionite, distacco di placenta, pre-eclampsia, controindicazioni specifiche per ciascun farmaco, condizioni materne che rendono sconsigliabile la prosecuzione della gravidanza) o fetali (morte in utero, cromosomopatie non compatibili con la vita o anomalie morfologiche letali, condizioni fetali che rendono sconsigliabile la prosecuzione della gravidanza, maturità polmonare documentata).

L'impiego di più farmaci contemporaneamente non è raccomandato per l'aumento significativo di eventi avversi materni e fetali (36). Per quanto riguarda la tocolisi senza uso concomitante di corticosteroidi e il ruolo della terapia di mantenimento per un periodo superiore alle 48 ore, tali pratiche non sono supportate da evidenza di efficacia; esse possono essere giustificate in casi selezionati di parto pretermine estremamente precoce e in cui compromissione fetale e infezione sono stati esclusi (37,38). In epoca gestazionale precoce tra 22 e 28 settimane di gestazione posticipare il parto di un giorno determina un aumento della sopravvivenza neonatale del 3%. I farmaci tocolitici sono stati considerati il pilastro del management farmacologico primario del travaglio pretermine, sia come terapia d'attacco (bloccando le contrazioni uterine), sia come terapia di mantenimento (mantenendo la quiescenza uterina). La valenza di questi farmaci, purtroppo, è attenuata da molteplici potenziali effetti collaterali materno-fetali e neonatali. Gli agenti farmacologici tocolitici attualmente in uso sono: il solfato di magnesio, gli inibitori della sintesi di prostaglandine; i calcio-antagonisti, gli agonisti beta-adrenergici, gli antagonisti dell'ossitocina e il progesterone.

Le prime tre categorie di farmaci presentano severi effetti collaterali materni (tachicardia, nausea, vomito, tremori, rialzo pressorio, tossicità cardiaca fino

all'edema polmonare), fetali (tachicardia, bradicardia, morte improvvisa fetale) e neonatali.

Il solfato di magnesio inibisce la contrattilità della muscolatura liscia inibendo il passaggio intracellulare degli ioni calcio. Oltre che essere gravato da effetti avversi materni, tale farmaco è inefficace nel dilazionare il parto o prevenire il parto pretermine ed è associato ad aumento della mortalità fetoneonatale e infantile (39).

L'azione tocolitica dell'indometacina è dovuta all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Il suo uso (50 mg per via rettale o 50-100 mg per via orale, seguiti da 25-50 mg per os ogni 6 ore) è condizionato dagli effetti indesiderati sul compartimento fetale (precoce chiusura del dotto di Botallo e riduzione del flusso renale con oligoidramnios) che si verificano soprattutto dopo la 32° settimana e in caso di somministrazione prolungata (> 72 ore) e regrediscono dopo 24 ore dall'ultima somministrazione (40,41). L'indometacina trova indicazione in rari casi in cui altri tocolitici più maneggevoli sono controindicati o non disponibili.

I calcio antagonisti sono dotati di azione rilassante miometrale analoga ai beta-2 agonisti (42). La nifedipina per via orale (20-30 mg, seguiti da 10 mg ogni 4-8 ore, con un massimo di 90 mg al giorno, oppure 10 mg ogni 15 min per 4 volte seguiti da 20-30 mg ogni 6-8 ore) è più efficace dei beta-mimetici nel ritardare il parto di 24 e 48 ore e di 1 e 2 settimane e il suo utilizzo è gravato da una minore incidenza di effetti indesiderati materni (ipotensione nella formulazione sublinguale, cefalea, nausea, rossore, tachicardia); non sono riportati effetti collaterali feto-neonatali (43,44). La limitazione più importante all'uso della nifedipina nella terapia della minaccia di parto pretermine è la mancata registrazione del farmaco con questa indicazione (42). Gli agonisti beta-adrenergici, utilizzati come tocolitici da trent'anni, comprendono: isossisuprina, esoprenalina, fenoterolo, orciprenalina, ritodrina, salbutamolo, terbutalina. La loro azione è mediata dall'adenosina monofosfato ciclico che inibisce la kinasi delle catene leggere della miosina impedendo, quindi, la contrazione della miocellula uterina (45).

Il limite maggiore all'uso della ritodrina sono le controindicazioni e gli effetti collaterali. Sebbene abbiano massimi effetti a livello uterino e minimi a livello extrauterino, gli agenti beta-adrenergici possono influenzare, in maniera significativa, la fisiologia cardiovascolare e metabolica materna (effetto beta1). La ritodrina provoca effetti collaterali severi e complicanze sia alla madre che al feto; gli effetti avversi materni più frequenti sono a carico dell'apparato cardiovascolare: ipertensione arteriosa, tachicardia, aritmia, dolore toracico, nei casi più severi, ischemia cardiaca, edema polmonare.

L'edema polmonare rappresenta il più frequente e grave effetto collaterale regredisce abbastanza prontamente con la sospensione del tocolitico e la somministrazione appropriata di diuretici. Talvolta però è stato associato a morte materna (46,47). Con l'uso degli agenti beta-adrenergici si ha un aumento della glicogenolisi epatica ed iperglicemia materna. Con l'iperglicemia, si sviluppa ipokaliemia.

I beta-agonisti oltrepassano rapidamente la barriera placentare e possono dare accumulo nella circolazione fetale, causando spesso tachicardia e altre aritmie fetali. La ritodrina causa inoltre, alterazioni metaboliche fetali tra cui ipoglicemia, secondaria all'iperinsulinemia, ed incremento dei livelli di ormone della crescita, per stimolazione del pancreas. La nitroglicerina per via trans-dermica è un miorilassante la cui efficacia in caso di minaccia di PPT non è al momento supportata da sufficiente evidenza scientifica (48).

Gli antagonisti dell'ossitocina sono i farmaci in grado di inibire il duplice effetto dell'ossitocina: l'effetto diretto stimolante la contrazione del miometrio legata all'attivazione dei canali del calcio e quello indiretto di stimolare la produzione delle prostaglandine a livello della decidua e delle membrane fetali.

Attualmente, l'antagonista utilizzato nella pratica clinica è l'atosiban, un analogo di sintesi dell'ossitocina endogena in grado di bloccare sia i recettori miometriali che quelli deciduali, competendo con l'ossitocina per gli stessi recettori. L'atosiban è caratterizzato da una azione rapida, utero-specifica, dose-dipendente ed è indicato per

ritardare il parto pretermine (10). Tale farmaco dovrebbe essere somministrato immediatamente dopo la diagnosi. Le indicazioni terapeutiche sono: epoca gestazionale compresa tra 24 e 33 settimane; presenza di almeno 4 contrazioni regolari in 30 minuti, della durata di almeno 30 secondi; dilatazione cervicale di 1-3 cm (0-3 per le nullipare) e raccorciamento cervicale del 50%; attività cardiaca fetale regolare. Gli effetti collaterali materni dell'atosiban possono essere: nausea, mal di testa, vertigini, tachicardia, ipertensione, iperglicemia, reazioni allergiche. Gli effetti a carico del feto non sono significativi.

L'efficacia e la sicurezza dell'atosiban rispetto agli agonisti beta-adrenergici nel trattamento del travaglio di parto pretermine, sono state oggetto di un recente trial multicentrico, randomizzato, controllato, doppio cieco, i cui risultati confermano che non esistono differenze sostanziali sull'efficacia del farmaco rispetto ai beta-mimetici e che esistono, invece, differenze sostanziali sulla comparsa di effetti collaterali maternofetali che risultano di gran lunga più limitati con l'uso dell'atosiban (49,50). Gli eventi avversi di natura cardiovascolare che per anni hanno limitato l'uso dei beta-agonisti, in particolare l'edema polmonare e l'infarto, non sono riportati tra gli eventi avversi con l'utilizzo di atosiban. Valenzuela e coll. in uno studio randomizzato, atto a valutare la capacità dell'atosiban di oltrepassare la barriera placentare, hanno inoltre, determinato il grado di tale passaggio in rapporto allo sviluppo di eventuali effetti indesiderati fetali e neonatali. Tale studio è stato condotto in donne sane gravide utilizzando una dose di 300 µg/min per 3.5-8 ore, riportando concentrazioni plasmatiche fetali di circa il 12% di quelle materne, costanti per tutto il periodo di infusione. Questi risultati hanno confermato le molteplici evidenze cliniche sulla bassa incidenza di effetti collaterali feto/neonatali nelle pazienti in trattamento con atosiban rispetto a quelle in trattamento con ritodrina (51). In un nostro precedente studio abbiamo confrontato l'efficacia dell'Atosiban e della Ritodrina in associazione al cerchiaggio cervicale per la prevenzione del parto pretermine nelle gravidanze a rischio ottenute da ICSI. I risultati hanno evidenziato

oltre che una migliore tollerabilità anche una migliore efficacia dell'Atosiban in termini di epoca gestazionale al parto ed outcome neonatale rispetto alla Ritodrina (52). L' Atosiban potrebbe rappresentare quindi, il farmaco di prima scelta nel trattamento della minaccia di parto pretermine. Tale dato rivestirebbe un ruolo fondamentale nelle gravidanze gemellari, in cui l'uso dei beta agonisti è controindicato. Infatti, incrementare i livelli di renina ed aldosterone in una gravidanza già associata ad un maggiore volume plasmatico materno e ad iperaldosteronismo secondario, può aumentare ulteriormente il rischio di edema polmonare.

E' stato invece validato in letteratura l'utilizzo di progesterone per via vaginale per ridurre l'incidenza di parto pretermine nelle gravide a rischio (53). La produzione di progesterone da parte del corpo luteo è fondamentale nei primi tre mesi di gravidanza per il mantenimento della gravidanza stessa. Il progesterone è un ormone naturale che si lega al suo specifico recettore con effetto "*pro gravidanza*", inoltre è capace di interferire con l'attività di altri ormoni steroidei legandosi a diversi recettori. Pertanto il progesterone possiede attività anti-estrogenica, attività anti-androgenica e anti-mineralcorticoide. Per molto tempo il progesterone non è stato utilizzato nella pratica clinica per la sua rapida inattivazione epatica dopo la somministrazione. La produzione di una forma micronizzata permette la somministrazione, con il mantenimento di adeguati livelli plasmatici e tissutali di tale ormone. Gli effetti del progesterone si hanno per dosi di 200 mg al giorno. Numerosi studi presenti in letteratura ne dimostrano l'efficacia con scarsi effetti collaterali.

Il progesterone micronizzato, è un preparato in capsule orale e vaginale presente in Italia in due dosaggi differenti, 100 e 200 mg. La somministrazione profilattica vaginale di progesterone (100 mg) nella popolazione a rischio di parto pretermine, tra 24 e 34 settimane di gestazione, riduce la frequenza delle contrazioni e il tasso di parto pretermine (Fonseca 2003). Fonseca nel 2007 ha sottoposto un gruppo di pazienti con anamnesi positiva per parto pretermine, e lunghezza cervicale ≤ 15 mm,

a trattamento con progesterone micronizzato 200 mg a sera per via vaginale. Le pazienti con cervice corta trattate con progesterone presentavano un tasso di parto pretermine, prima della 34^a settimana di gestazione, ridotto.

b) Cerchiaggio cervicale

Per terapia chirurgica si intende il cerchiaggio cervicale, che può rappresentare in alcuni casi una terapia ma, più frequentemente, viene effettuato come profilassi degli aborti tardivi e dei parti pretermine molto precoci.

Si distinguono un cerchiaggio preventivo (profilattico), eseguito di elezione eminentemente sulla base dell'anamnesi della paziente, ed un cerchiaggio terapeutico, eseguito in regime d'urgenza (vale a dire in presenza di modificazioni cervicali, raccorciamento e/o funneling, evidenziate generalmente mediante ecografia TV) (54). Molte sono le controversie sul cerchiaggio, e la letteratura al riguardo non è purtroppo conclusiva. Seguire longitudinalmente le gravide a rischio anamnestico permette di individuare tempestivamente il gruppo che necessita di effettuare il cerchiaggio, perché si evidenzia un raccorciamento cervicale progressivo (collo \leq 25mm fra 15 e 24 settimane). Il controllo longitudinale ogni 7-14 gg permette inoltre, di evitare i cerchiaggi d'emergenza, eseguiti quando il sacco amniotico protrude dall'OUE, gravati spesso da complicanze e da esito peggiore. In questo modo inoltre, circa la metà delle gravide con rischio anamnestico può evitare un cerchiaggio non necessario, senza peraltro peggiorare la prognosi della gravidanza.

Alla luce delle attuali evidenze scientifiche, le gestanti a rischio di aborto tardivo e/o parto pretermine precoce dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio cervicale seriato mediante ecografia transvaginale a partire dalla 16a - 20a settimana. In presenza di significative modificazioni morfometriche del collo uterino, il cerchiaggio dovrebbe essere raccomandato quando: 1) l'età gestazionale sia inferiore a 24 settimane; 2) l'anamnesi della donna configuri un elevato rischio "ex-ante" di partopretermine; 3) la lunghezza residua del collo non superi i 2 cm; 4) siano state

preliminarmente escluse anomalie fetali, infezioni del tratto genitale inferiore, contrazioni uterine. Ad oggi non è stato condotto alcun trial clinico atto a dimostrare l'efficacia e/o la sicurezza dei cerchiaggi eseguiti in condizioni di emergenza, ovvero a dilatazione cervicale avanzata.

Infatti, ancora oggi vi sono dati aleatori, vista l'ampia variabilità nell'utilizzo del cerchiaggio cervicale da parte dei clinici, di cui alcuni lo hanno praticamente abbandonato, ed altri lo eseguono nel 5-8% delle donne (55).

Il cerchiaggio elettivo, quindi, potrebbe beneficiare solo per le donne con storia di parti prematuri. Il cerchiaggio cervicale dovrebbe essere del tutto evitato nelle gravidanze gemellari, proposto, invece, come trattamento terapeutico alle donne asintomatiche nelle quali si pone diagnosi ecografica di incompetenza cervicale, oppure proposto come trattamento d'emergenza alle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine tra la 15° e la 28° settimana di gestazione (54,56).

Il cerchiaggio cervicale, come tutte le procedure chirurgiche, è gravato da un certo numero di complicanze, direttamente o indirettamente riconducibili alla manipolazione intraoperatoria del collo. L'incidenza della morbilità da cerchiaggio si correla positivamente all'età gestazionale ed è funzione altresì del contesto clinico nel quale ci si trovi ad intervenire, risultando più elevata quando si effettui un cerchiaggio terapeutico piuttosto che quando si proceda in regime di elezione (54). Colpisce la carenza nella letteratura degli ultimi anni di resoconti puntuali in ordine alla frequenza di complicanze associate al cerchiaggio cervicale (57). Rottura prematura delle membrane (PROM) e corion-anniosite sono le complicanze più comunemente osservate in associazione al cerchiaggio: la prima complicherebbe l'1,1-18% dei cerchiaggi di elezione, lo 0-51% dei cerchiaggi d'urgenza, il 3-65.2% dei cerchiaggi d'emergenza; la seconda interesserebbe il cerchiaggio "profilattico" dall' 1% al 6.2% dei casi, il cerchiaggio "urgente" in misura pari al 30-35% dei casi, il cerchiaggio in regime di emergenza in proporzioni variabili dal 9 al 37% (54).



S.I.Di.P.

Soc. Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno-Fetale



3° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.Di.P.

**1° SIMPOSIO S.I.C.E.F.
Società Italiana di Cardiologia
ed Ecocardiografia Fetale**

ROMA

Consiglio Nazionale delle Ricerche

3° Congresso Nazionale Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale.

ATOSIBAN NEL PARTO PRETERMINE: EFFETTI SU IL-6 CERVICO-VAGINALE E CERVICOMETRIA.

Nazzaro G., Miranda M., Iazzetta R., Tirone M., Salzano E., **Poppiti R.**, Locci M.

Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Obiettivi:

Valutare la correlazione tra la concentrazione di IL-6 nel fluido cervico-vaginale e la lunghezza della cervice uterina dopo terapia tocolitica con Atosiban in pazienti sintomatiche.

Metodi:

105 pazienti primigravide tra 24 e 34 settimane di gestazione con attività contrattile uterina e lunghezza cervicale inferiore a 25 mm sono state sottoposte a trattamento con Atosiban secondo il protocollo standard.

L'efficacia, in termini di lunghezza cervicale, dell'Atosiban nell'inibizione del parto pretermine è stata valutata ad inizio e fine trattamento mediante ecografia transvaginale ed è stato, inoltre, effettuato un prelievo di fluido cervicovaginale per determinare la concentrazione di IL-6.

I dati ottenuti dalle valutazioni pre e post -trattamento sono stati confrontati con il *t*-test di Student.

Risultati:

La lunghezza cervicale media al ricovero era 17mm. Su 105 pazienti 45 presentavano funneling. Dopo trattamento tocolitico la lunghezza cervicale media era 35.5 mm. Il funneling non era più rilevabile. La concentrazione media di IL-6 cervicale, prima del trattamento tocolitico, era 50.447 pg/mg. Dopo trattamento con Atosiban la concentrazione di IL-6 nel fluido cervico-vaginale risultava notevolmente ridotta (valore medio 4.1130 pg/mg). Il *t*-test per dati appaiati ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra le lunghezze cervicali e le concentrazioni cervicali di IL-6 pre e post trattamento ($p=0.005$; $p=0.0005$).

Discussione:

Nella nostra esperienza, i dati ottenuti, sembrano indicare un contemporaneo effetto della terapia tocolitica sulla concentrazione di IL-6 nel fluido cervico-vaginale e sulla lunghezza della cervice uterina in tali gravidanze.

Conclusioni:

La predizione del rischio di parto pretermine e il management delle donne ad alto rischio resta il principale problema irrisolto dell'ostetricia. L'uso combinato di markers ecografici come la cervicometria transvaginale e di markers dell'infiammazione come l'IL-6 nelle secrezioni cervicovaginali potrebbe rappresentare un modello per l'identificazione delle donne realmente a rischio di parto pretermine e per indirizzare il clinico al trattamento medico più appropriato.

Submitted to Prenatal Journal of Prenatal Medicine

CAPITOLO 2

Parto pretermine e gravidanza gemellare.

Nelle gravidanze gemellari, il parto pretermine riveste un ruolo particolarmente importante: infatti, mentre nelle gravidanze singole, la percentuale di parto prima della 32^a settimana è dell'1-2%, nelle gravidanze gemellari è pari al 5-10% (58). Inoltre, è di particolare rilievo considerare che l'incidenza delle gravidanze plurime è aumentata negli ultimi 25 anni. Tale fenomeno è da attribuirsi, verosimilmente, in parte all'aumentato utilizzo delle tecniche di fecondazione assistita ed in parte, al progressivo aumento della percentuale di gravide di età superiore ai 35 anni (59).

Vari studi in letteratura hanno accertato che esiste una relazione lineare tra lunghezza cervicale e rischio di parto pretermine; la valutazione mediante ecografia transvaginale della lunghezza della cervice uterina è in grado di identificare con buona sensibilità le pazienti a rischio di parto pretermine. La differenza della lunghezza della cervice uterina riscontrata nelle gravidanze gemellari e singole, è risultata essere in media di 9 mm nel periodo di gestazione compreso tra la 20^a e la 37^a. Gli autori hanno evidenziato un andamento simile fra le gravidanze singole e gemellari dalla 14^a alla 19^a settimana. Dopo questo periodo, la cervice misurata nelle gravidanze gemellari è sempre significativamente più corta che nelle gravidanze singole e non c'è differenza tra nullipare e pluripare. Nelle gravidanze bigemine una lunghezza cervicale ≤ 25 mm identifica un rischio di parto pretermine del 50% (60).

Una review e una metanalisi del 2010 dimostra come la misura della lunghezza cervicale con ecografia transvaginale in donne asintomatiche con gravidanza gemellare rappresenta un buon predittore di parto pretermine (61). Una recente Cochrane che comprende 12 studi randomizzati controllati effettuati sia su gravidanze singole che gemellari, con e senza rottura prematura delle membrane (PROM), dimostra come la cervicometria ecografica sia predittiva di parto pretermine, ma come non vi sia una chiara evidenza per raccomandare tale esame

come test di screening in pazienti sia sintomatiche che asintomatiche. Allo stesso tempo incoraggia ad effettuare studi futuri in cui le popolazioni siano meglio selezionate (singole, gemellari, con e senza sintomi) al fine di individuare un protocollo per il management delle gravide basato sulla lunghezza cervicale determinata con ecografia transvaginale, metodo facilmente riproducibile (62). Uno studio pubblicato da Fox nel 2010, condotto su 121 pazienti con gravidanza gemellare, ha dimostrato che una riduzione della lunghezza cervicale del 20% in due misurazioni effettuate prima delle 24 settimane di gestazione, è altamente predittiva di parto pretermine (63). E' stata inoltre, individuata tra le 22 e le 23 settimane compiute di gestazione, l'epoca gestazionale in cui risulta maggiormente significativa l'associazione fra cervicometria e rischio di parto pretermine (64). Per quanto riguarda l'approccio terapeutico alla prevenzione e alla cura del parto pretermine nei vari anni sono stati impiegati diversi agenti tocolitici. Dagli anni '60 si è sviluppato un notevole interesse per l'uso dei beta agonisti dotati di elevata efficacia, ma scarsa selettività, agendo anche su altri organi ed apparati. Le più recenti evidenze scientifiche hanno individuato un nuovo agente tocolitico: l'Atosiban che grazie alla sua peculiare e specifica azione di antagonismo sui recettori dell'ossitocina garantisce un'efficacia comparabile ai beta mimetici, ma con una maggiore tollerabilità. L'Atosiban rappresenta il farmaco di prima scelta nel trattamento della minaccia di parto pretermine nelle gravidanze gemellari, in quanto i beta agonisti sono controindicati perchè incrementando i livelli di renina ed aldosterone in una gravidanza già associata ad un maggiore volume plasmatico materno, ad iperaldosteronismo secondario, aumenterebbero ulteriormente il rischio di edema polmonare.

Di Renzo nel 2005 ha messo a confronto l'atosiban versus ritodrina, nel trattamento prolungato, in caso di gravidanza multipla o rottura prematura delle membrane antecedenti le 28 settimane (in media) con l'obiettivo di raggiungere un'epoca che consentisse minori rischi perinatali. I risultati, dal punto di vista dell'efficacia e

dell'outcome, sono sovrapponibili tra i due farmaci (tendenzialmente più favorevoli per l'atosiban anche se non statisticamente significativi). Invece, la compliance degli effetti collaterali è a sfavore della ritodrina che risulta meno tollerata e gravata da effetti collaterali che hanno richiesto la sospensione del trattamento nel 15% dei casi. In definitiva, i risultati confermano che non esistono differenze sostanziali sull'efficacia del farmaco rispetto ai beta-mimetici e che esistono, invece, differenze sostanziali sulla comparsa di effetti collaterali maternofetali che risultano di gran lunga più limitati con l'uso dell'atosiban (65).

SUPPLEMENTO AL
Volume XXX n. 6/7- 2008

GIORNALE ITALIANO
DI OSTETRICIA
E GINECOLOGIA

ORGANO UFFICIALE ISGE ITALIA, FIOG, AGUI

Atti del



1°
**CONGRESSO
NAZIONALE
della
FEDERAZIONE
ITALIANA
di OSTETRICIA
e GINECOLOGIA**

~~16° CONGRESSO NAZIONALE AGUI~~
14° CONGRESSO NAZIONALE A.GI.CO.
10° CONGRESSO NAZIONALE AGEO

Roma, 5-7 novembre 2008

*La donna
tra scienza e società*



CIC Edizioni Internazionali

prolungo d'invecchiamento simile a quello della placenta anticipato.

Materiali: sono state selezionate le placente di gravidanze singole e gemellari non complicate, con espletamento del parto dopo le 35 settimane + 6 gg di e.g. L'analisi quantitativa della composizione villare placentare è stata condotta sulle placente di 8 gravidanze gemellari e di 8 singole. Per ogni placenta sono stati analizzati 20 villi fotografati ad ingrandimento 100x a metà tra debole e contorn. Si è quantificato il numero di villi terminali, intermedi maturi, intermedi immaturi e terminali in tempo microscopico e espresso le loro percentuali in ogni fase gestazionale utilizzando la mediana e il corrispondente range per l'analisi dei dati.

Risultati: Nella placenta singola si verifica un aumento progressivo della percentuale dei villi terminali fino alle 38 settimane di e.g., cui segue una stabilizzazione. Nella placenta gemellare, invece, tra le 36 e le 38 settimane di e.g. non si verificano cambiamenti rilevanti. Tra le 36-37 settimane di e.g. la placenta di una gravidanza gemellare è significativamente diversa da una singola alla stessa epoca gestazionale, mentre è confrontabile con una singola a 40-41 settimane di e.g.

Conclusioni: L'alta percentuale di villi terminali riscontrata nelle placente singole dopo le 38 settimane di e.g. potrebbe rappresentare una risposta compensatoria ad un'insufficiente apporto ematico, o ad altre anomalie metaboliche e biochimiche dei villi terminali.

Alle 36 settimane di e.g., nella placenta gemellare i nostri risultati, fornendo una spiegazione fisiopatologica, dimostrano che la durata dell'espletamento nel primo e nella gravidanza gemellare tra le 36 e 38 settimane di e.g. Sono peraltro necessari un ampliamento delle casistiche e ulteriori indagini istomorfologiche e biomolecolari onde confermare i risultati ottenuti in questo studio preliminare.

P 46

MANAGEMENT DEL PARTO DIFFERITO DEL SECONDO GEMELLO

Amoruso E., Leo L., Vigone A., Mussio E., Surico D., Surico N.

Clinica Ginecologica e Ostetrica dell'Università del Piemonte Orientale - Ospedale Maggiore della Carità - Novara

Obiettivi dello studio: Il parto differito dei due gemelli resta un evento molto raro in cui è indispensabile la presenza di un sacco amniotico integro nel secondo gemello, che non ci sia attività contrattile uterina e che non ci sia evidenza di flogosi o di distress fetale. Riportiamo il management clinico-terapeutico di due casi trattati nel nostro dipartimento.

Materiali: NPS, 31 anni, P0020, gravidanza gemellare

bicoriale biamniotica, arriva a 22 settimane con contrazioni uterine. Alla visita il collo dell'utero è raccorciato a meno di 10 mm con il sacco amniotico protrudente in vagina. Si assiste alla rottura delle membrane. Il giorno seguente si assiste alla nascita del I gemello, una femmina di 420 g priva di segni vitali. Si posiziona un nodo laparoscopico preformato (EJ10C Coated Vicryl, Ethicon) per clampare il funicolo il più vicino possibile all'OUI. Al controllo cardiocografico il II gemello mostra una buona reattività, l'ecografia evidenzia misure biometriche adeguate con normale quantità di liquido amniotico ed una placenta normoinserita con il nodo sul funicolo del primo gemello all'OUI. Si esegue profilassi antibiotica e tocolitisi. Gli esami ematochimici restano sempre negativi. A 26 settimane e 3 giorni viene ospedalizzata per minaccia di parto pretermine: si ripete tocolisi e si induce la maturazione polmonare. Dopo 47 giorni dal primo parto nasce il II gemello, un maschio di 1040 g con Apgar 7 al 1° e 8 al 5°. MP, 27 anni, P0000, arriva con pPROM a 24 settimane e 3 giorni di gestazione con gravidanza gemellare bicoriale biamniotica. La cervice è raccorciata dell'80%, dilatata di 8 cm. Il I gemello è podalico con sacco protrudente in vagina, il II cefalico. Tutti gli indici di flogosi sono negativi. L'attività cardiaca è normale per entrambi i feti e persiste attività contrattile. Si inizia tocolisi, antibiotico ed induzione della maturazione polmonare. Dopo 21 ore nasce una femmina di 550 gr con Apgar

7 al 1° e 8 al 5°. Si utilizza il nodo laparoscopico preformato con Endobag Ligature (EJ10C Coated Vicryl, Ethicon) posizionato nel canale cervicale in prossimità dell'OU.

Dopo 12 giorni nasce il II gemello, femmina, cefalica, peso 1040 g, Apgar 7 al 1° e 8 al 5°.

Risultati: Il parto del II gemello è stato differito di 47 e 12 giorni nei due casi.

Conclusioni: La letteratura mostra che in una gravidanza multipla dopo la nascita prematura del I gemello il differimento del parto del II gemello può migliorarne l'outcome. L'utilizzo di un nodo laparoscopico preformato è sicuro, ne è sufficiente uno solo e può essere posizionato fin oltre l'OUI senza trazioni.

X P 47

GRAVIDANZA GEMELLARE IN UTERO BICORNE. CASE REPORT

Poppiti R., Nazzaro G., Palmieri T., Locci M., De Placido G.

Dipartimento di Emergenze Ostetriche e Ginecologiche e Medicina della Riproduzione. Centro di Ecografia e Diagnosi Prenatale - Università degli Studi di Napoli Federico II

Obiettivi dello studio: L'aborto ripetuto, il parto pretermine, le presentazioni fetali anomale rappresentano le complicazioni più frequenti delle gravidanze in don-

ne con uteri malformati; tali gravidanze sono pertanto considerate ad alto rischio. L'evento gravidanza gemellare in utero bicorni è estremamente raro; sono solo sette i casi descritti in letteratura. Riportiamo il nostro management in un caso di gravidanza bigemina spontanea in utero bicorni con entrambi i feti nello stesso corno.

Materiali: Donna di 29 anni II gravida 0 para + 1 taglio cesareo durante il quale era stata formulata la diagnosi di utero bicorni unicolle è stata sottoposta ad ecografia transvaginale a sei settimane di amenorrea che ha mostrato una gravidanza bigemina bicornale biamniotica nel corno di destra. La gravidanza ha avuto un'evoluzione fisiologica fino alla 28^a settimana epoca in cui è stata rilevata una riduzione della lunghezza cervicale al di sotto del cut-off di riferimento per l'epoca (25 mm) ed un rallentamento della crescita di entrambi i feti. La paziente è stata sottoposta a profilassi di Liggins e terapia tocolitica con Atosiban; tale trattamento è stato ripetuto dopo un mese.

Risultati: La paziente è stata sottoposta a taglio cesareo alla 34^a settimana per iniziale travaglio di parto; entrambi i neonati hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva neonatale per 28 giorni. La capacità gestazionale dell'utero bicorni dipende dallo stato della massa muscolare dell'organo; la distorsione miometria determinata dalla malformazione influisce sulla possibilità del fondo uterino di espandersi e della cer-

Conclusioni: L'evoluzione più frequente dei casi di gravidanze gemellari in uteri malformati descritti in

termine con outcome neonatale sfavorevole. Il management di queste gravidanze non è chiaro e dovrebbe essere personalizzato. Il nostro caso rappresenta una rara evenienza di gravidanza gemellare spontanea in utero malformato in cui il management terapeutico ha consentito il raggiungimento di un'epoca gestazionale adeguata ed un outcome post natale favorevole per entrambi i neonati.

P 48

HOME BIRTH (HB) IL PARTO A DOMICILIO, REVISIONE DELLA LETTERATURA

Fiorentino F.

Ospedale P. Pio di Bracciano, Roma

Obiettivi dello studio: L'obiettivo di questa ricerca non è sostenere il parto a domicilio, ma conoscere lo stato dell'arte tratto dalla letteratura internazionale a proposito di questa modalità di parto e valutarlo criticamente.

Materiali: Sono stati acquisiti lavori scientifici degli ultimi 5 anni da Pubmed e Scopus, tradotti dall'ingle-

se ed analizzati criticamente. A complemento, sono stati consultati i siti di società scientifiche come l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, l'*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, il *British Medical Journal*.

Risultati: Gli articoli riportano moderne esperienze di home-birth in diversi paesi del mondo e forniscono una rete di riferimenti bibliografici per approfondirli ulteriormente. Dal confronto è emerso che l'hb è richiesto dalle donne in base a linee di pensiero sostanzialmente simili, indipendentemente dalla nazionalità, dalle metodologie e dai sistemi sanitari. Le motivazioni (psicologiche e pratiche) orientano le scelte delle partorienti sul setting e sulla sicurezza del parto. Lo stato dell'arte suggerisce di migliorare la qualità dell'assistenza materna-neonatale, di integrare più approcci in maniera tale da offrire alle donne la possibilità di scelta sul luogo del parto con rischi calcolati. La possibilità di scelta del parto simile a quella domiciliare fa riacquistare al travaglio e al parto una rinnovata dimensione umana ed emozionale.

Conclusioni: Disporre di un quadro internazionale sull'esperienza di travaglio-parto in hb è importante per promuovere nei caregivers istituzionali una maggiore sensibilità nell'assistenza materna-neonatale. Con l'identificazione e la comprensione dei fattori ambientali che rendono il travaglio e l'esperienza della nascita più positive, sicuramente si potrà migliorare

l'opportunità unica di ricerca per studiare il modo in cui la sicurezza del parto è influenzata dall'ambientazione,

FLUSSO CEREBRALE FETALE: MODIFICAZIONI IN PROSSIMITÀ DEL PARTO

Boni C., Imperatore A., Cancemi C., Ferraro G., Coppi S., Bocchi C., Severi F.M., Petraglia F.

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Bari

Obiettivi dello studio: Lo scopo del presente studio prospettico è stato quello di valutare la correlazione tra l'Indice di Pulsatilità nella arteria cerebrale media (ACM) fetale e l'inizio del travaglio spontaneo.

Materiali: La valutazione Doppler della ACM è stata effettuata tra la 25^a e la 41^a settimana di gravidanza in 679 gravide con gravidanza singola ed esito neonatale nota. Il gruppo di studio è stato diviso in due sottogruppi basati sul PI ACM (< 0.74 or > 0.74). I sottogruppi ottenuti sono stati confrontati utilizzando l'analisi tramite curva di sopravvivenza e regressione di Cox. In queste analisi per "eventi" ventitré sottogruppi di parti (con insorgenza spontanea di travaglio) e

ATOSIBAN VERSUS CERCHIAGGIO CERVICALE NELLE PAZIENTI CON GRAVIDANZA GEMELLARE A RISCHIO DI PARTO PRETERMINE. NOSTRA ESPERIENZA

Introduzione

L'incidenza delle gravidanze multiple è in aumento negli ultimi 20 anni ed è noto come tali gravidanze abbiano un elevato rischio di parto pretermine (66), infatti, tale complicanza è da 7 a 10 volte più frequente nelle gravidanze multiple rispetto alle singole. Il parto pretermine sembra essere il risultato di un processo cronico di origine multifattoriale, in cui sono coinvolti predisposizione genetica, fattori ambientali uterini, meccanismi infiammatori e disordini endocrini (67), e che si manifesta in modo eterogeneo, mediante travaglio pretermine, rottura prematura pretermine delle membrane (PPROM) o insufficienza cervicale. Solo il 50% dei casi di parto pretermine avviene in gravide in cui è possibile identificare dei fattori di rischio, il più importante dei quali è rappresentato dalla storia di precedente parto pretermine o pregresso aborto tardivo (68).

L'incompetenza cervicale è una complicanza che interessa lo 0.05-1% della popolazione ostetrica. L'incompetenza cervicale viene definita come l'incapacità del collo dell'utero di supportare una gravidanza fino al suo termine per un difetto strutturale, funzionale, congenito o acquisito.

La cervice è la parte inferiore dell'utero e si estende nella vagina. Durante una gravidanza normale rimane chiusa fino al terzo trimestre. Se una donna presenta incompetenza della cervice, aumenta la probabilità di parto prematuro perché la cervice si accorcia o si apre in epoca precoce. Se la cervice è sana, si assottiglia e si apre alla fine della gravidanza, quando ha inizio il travaglio. In presenza di incompetenza della cervice, l'apertura avviene senza il travaglio e la donna potrebbe partorire senza sentire le contrazioni. Le cause dell'incompetenza cervicale sono

varie, ma nella maggior parte dei casi la condizione è idiopatica e destinata a rimanere misconosciuta quanto meno fino alla prima gravidanza che esiti in aborto nel II trimestre, preceduto dalla classica dilatazione cervicale completamente asintomatica (69).

Tra le cause riconosciute di incompetenza cervicale si annoverano sia fattori congeniti, peraltro di rara osservazione, che acquisiti (eminentemente pregressi traumi ostetrici e/o chirurgici).

La diagnosi di incompetenza cervicale si basa sul reperto clinico e/o ecografico di modificazioni morfometriche della cervice uterina. In particolare, il monitoraggio cervicale mediante ultrasonografia transvaginale è considerato ormai da tempo un interessante strumento per la identificazione precoce di un'insufficienza del collo e risulterebbe maggiormente affidabile rispetto al più tradizionale esame digitale (70).

I parametri da valutare al fine della diagnosi di incompetenza cervicale sono: la lunghezza della cervice uterina e le caratteristiche (ampiezza, lunghezza, ecc) dell'eventuale "funneling". La lunghezza della cervice uterina è contraddistinta da un'ampia variabilità interindividuale prima delle 20 settimane di gravidanza (forse a motivo delle difficoltà che si incontrano nell'identificare prima di tale epoca gestazionale l'esatto confine tra il tratto prossimale del canale cervicale ed il miometrio del segmento uterino inferiore); non sembra influenzata dalla parità e dalla gravità; tende a rimanere stabile durante le prime 28-30 settimane nelle gestanti destinate a partorire a termine; subisce un fisiologico, progressivo raccorciamento nell'ultimo trimestre di gravidanza; ad età gestazionali comprese tra 20 e 28 settimane (54), il 50° centile corrisponderebbe a 35 mm, mentre 40, 30 e 26 mm rappresenterebbero rispettivamente il 75° 25° e 10° centile.

La lunghezza della cervice uterina è forse il più importante marker di incompetenza cervicale, presentando una ben documentata correlazione inversa con il rischio di parto pretermine. E' stato dimostrato che la presenza di funnelling è in grado di

identificare la popolazione a rischio di parto pretermine con una sensibilità tra il 60 e il 90% (71).

L'intervento tradizionale per le donne con parti pretermine ricorrenti o perdite fetali nel secondo trimestre è il cerchiaggio cervicale, ossia una procedura chirurgica in cui la cervice viene chiusa mediante cucitura durante la gravidanza. Fu introdotto nel 1955 da Shirodkar e rimane ancora oggi uno degli interventi chirurgici più controversi in ostetricia (72). Il cerchiaggio cervicale è stato ampiamente utilizzato per prevenire la nascita pretermine precoce in caso di debolezza della cervice (talvolta detta incompetenza della cervice).

Obiettivo

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia della terapia con Atosiban rispetto al cerchiaggio cervicale preventivo, nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine, in relazione all'epoca gestazionale al parto.

Materiali e metodi

Questo studio clinico prospettico, è stato condotto presso il Dipartimento di Emergenze Ostetrico e Ginecologiche, Urologiche e di Medicina della Riproduzione dell'Università "Federico II" di Napoli da Gennaio 2009 a Luglio 2011. Sono state escluse le pazienti con fattori di rischio anamnestici per parto pretermine, con una corion-amniosite e/o un'infezione del tratto genitale inferiore, con patologie malformative fetali; in assenza di sanguinamenti uterini e rottura prematura delle membrane. Sono state arruolate 48 pazienti, 0 para, con gravidanza bigemina, bicoriale, biamniotica di età compresa fra i 25 ed i 35 anni, in assenza di attività contrattile uterina. Tutte sono state sottoposte tra la 18° e la 22° settimana ad ecografia transaddominale per la valutazione dell'anatomia fetale e per confermare l'epoca gestazionale, e ad ecografia transvaginale per la misurazione della lunghezza cervicale. Per una buona riproducibilità della tecnica dovevano essere soddisfatti i

seguenti criteri: 1) OUI piatto o triangolare; 2) canale cervicale interamente visibile; 3) OUE simmetrico; 4) labbro anteriore e posteriore della cervice dello stesso spessore del canale cervicale. Una lunghezza cervicale < 25mm rappresentava l'indicazione al trattamento, in quanto considerata a rischio di parto pretermine. 24 pazienti (gruppo A) sono state sottoposte a cerchiaggio cervicale secondo McDonald; 24 pazienti (gruppo B) sono state trattate con Atosiban secondo protocollo standard. Il cerchiaggio cervicale è stato effettuato sempre dallo stesso operatore in anestesia generale. Nessuna paziente è stata sottoposta ad ulteriori trattamenti farmacologici e/o chirurgici per la prevenzione del parto pretermine. Per tutte le pazienti è stata valutata l'epoca gestazionale al parto, inferiore o superiore alla 34a settimana. I risultati sono stati valutati col test t di Student.

Risultati

La procedura chirurgica è stata effettuata con successo in tutti i casi, e in assenza di complicanze a 48 ore. L'epoca gestazionale media al parto è stata di 31 +/- 3,4 settimane per le pazienti del gruppo A, di cui un parto a 24 settimane per pPROM. Le pazienti del gruppo B hanno espletato il parto ad un'epoca media di 34,5 +/- 1,7 settimane. Tale dato è apparso statisticamente significativo ($p < 0,05$).

Discussione

I metodi di prevenzione del parto pretermine nelle gravidanze gemellari sono molteplici; includono il riposo a letto, il cerchiaggio cervicale e la terapia tocolitica. Studi randomizzati dimostrano che nelle gravidanze gemellari il riposo a letto aumenta, anzichè diminuire, l'incidenza di parto pretermine. Non ci sono studi clinici randomizzati sulle gravidanze gemellari con riduzione della lunghezza cervicale circa l'efficacia del cerchiaggio cervicale. Una recente meta-analisi ha evidenziato una significativa riduzione nelle gravidanze singole ed un sorprendente aumento nelle gravidanze bigemine dell'incidenza di parto pretermine dopo

cerchiaggio cervicale in caso di ridotta lunghezza cervicale (73). Altri studi dimostrano che non vi sono differenze in termini di epoca gestazionale al parto nelle pazienti con gravidanza gemellare sottoposte a cerchiaggio rispetto a quelle sottoposte a management conservativo (74,75). Il cerchiaggio cervicale è stato largamente utilizzato negli ultimi 50 anni per la prevenzione, ma il suo utilizzo è stato sempre oggetto di discussione, in quanto, non è esente da rischi. Il cerchiaggio cervicale, infatti, come tutte le procedure chirurgiche, è gravato da un certo numero di complicanze, direttamente o indirettamente riconducibili alla manipolazione intraoperatoria del collo. Gli effetti avversi più comunemente osservati in associazione al cerchiaggio comprendono dolore addominale, sanguinamento vaginale, PPRM e lesione della vescica. Le complicazioni tardive possono comprendere infezioni quali la corioamnionite (54).

I risultati di due trials randomizzati (76,77), non hanno dimostrato particolari benefici a seguito dell'applicazione di cerchiaggio cervicale. Più recentemente (78), un trial randomizzato multicentrico condotto su 253 pazienti con cervice ≤ 15 mm dimostra che la percentuale di parto pretermine (prima della 33^o settimana) è simile nei due gruppi (22% nel gruppo sottoposto a cerchiaggio e 26% nel gruppo di controllo, $p=0.44$) senza differenze significative nella mortalità e morbilità perinatale. Lo studio giunge alla conclusione che il cerchiaggio nelle donne con cervice corta non riduce sostanzialmente il rischio di parto pretermine, mentre la misurazione routinaria della lunghezza della cervice a 22-24 settimane può identificare le pazienti ad alto rischio di parto pretermine.

Nel 2005 Berghella eseguì una metanalisi il cui obiettivo era quello di valutare se il cerchiaggio fosse in grado di prevenire il parto pretermine in donne con cervice corta. In tale studio non emerse nessun beneficio dopo il cerchiaggio prendendo come riferimento tutte le pazienti con cervice corta. Si ottennero invece risultati diversi in casi particolari: si verificò una significativa riduzione di parto pretermine prima della 35^o settimana nelle pazienti sottoposte a cerchiaggio con pregresso parto pretermine

rispetto alle pazienti non sottoposte a tale trattamento. Si notò invece che nelle gravidanze gemellari il cerchiaggio cervicale era associato ad un alto rischio di parto pretermine (73).

Lo stesso Berghella nel 2007 stabilì come il cerchiaggio fosse in grado di ridurre il rischio di parto pretermine in donne con più di tre casi di parto pretermine nel II trimestre e con una lunghezza cervicale < a 25 mm. A tal proposito egli propose l'esecuzione di un cerchiaggio dalla 14° alla 27° settimana di gravidanza (79).

Una metanalisi del 2010, condotta su 208 pazienti, ha evidenziato una significativa riduzione dell'incidenza di parto pretermine prima delle 35 settimane nelle pazienti sottoposte a cerchiaggio rispetto al controllo (80).

Uno recente studio effettuato su donne con gravidanza bigemina, ha messo a confronto il cerchiaggio cervicale con la condotta di attesa, dimostrando che il cerchiaggio contribuisce in modo non significativo nell'aumentare l'epoca gestazionale al parto nelle gravidanze multiple (81).

Le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists del Maggio 2011, sconsigliano l'esecuzione del cerchiaggio cervicale in donne con anamnesi ostetrica negativa per nascite pretermine, pur in presenza di una cervicometria inferiore a 25mm, raccomanda, invece, una condotta d'attesa nelle pazienti con anamnesi positiva, le quali andrebbero sottoposte a monitoraggio ecografico e cerchiaggio se la lunghezza cervicale si riducesse ulteriormente. Inoltre, non raccomanda il cerchiaggio nelle gravidanze multiple, in cui potrebbe essere associato ad aumento del rischio di parto pretermine e di aborti (82). Molteplici sono, invece, gli studi effettuati nell'ultimo decennio, che dimostrano la buona efficacia e l'ottima tollerabilità dell'atosiban versus il placebo e gli altri tocolitici, in particolare i beta mimetici. Non c'è al momento attuale un tocolitico di "I linea", ma l'atosiban sembrerebbe essere da preferire agli altri, soprattutto nelle gravidanze gemellari, in cui non aumenta il rischio di edema polmonare.

Conclusioni

I risultati del nostro studio hanno dimostrato come il trattamento con Atosiban nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine sia da preferire al cerchiaggio preventivo. Tale dato è verosimilmente riconducibile al meccanismo d'azione del farmaco, il quale oltre ad antagonizzare l'azione dell'ossitocina, agisce indirettamente anche sul rilascio delle prostaglandine, intervenendo, quindi anche sui meccanismi biochimici che concorrono al fenomeno del ripening cervicale. Di contro, il cerchiaggio cervicale svolge esclusivamente un'azione meccanica, il cui utilizzo, non è stato validato da studi clinici randomizzati controllati.



S.I.Di.P.

Soc. Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno-Fetale



3° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.Di.P.

1° SIMPOSIO S.I.C.E.F.
Società Italiana di Cardiologia
ed Ecocardiografia Fetale

ROMA

Consiglio Nazionale delle Ricerche

3° Congresso Nazionale Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale.

ATOSIBAN VERSUS CERCHIAGGIO CERVICALE NELLE PAZIENTI CON GRAVIDANZA GEMELLARE A RISCHIO DI PARTO PRETERMINE. NOSTRA ESPERIENZA.

Nazzaro G., Poppiti R., Miranda M., Salzano E., Improta F., Pisaturo M.L., Locci M.

Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II".

OBIETTIVI:

Il parto pre-termine rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità neonatale; è da 7 a 10 volte più frequente nelle gravidanze multiple rispetto alle singole. Obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia, in termini di epoca gestazionale al parto, della terapia con Atosiban, antagonista recettoriale dell'ossitocina, rispetto al cerchiaggio cervicale preventivo, nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine.

MATERIALI E METODI:

48 primipare con gravidanza bigemina, in assenza di attività contrattile uterina sono state sottoposte tra la 18° e la 22° settimana ad ecografia transvaginale per la misurazione della lunghezza cervicale. Una lunghezza cervicale < 25mm è stata l'indicazione al trattamento, in quanto considerata a rischio di parto pretermine. 24 pazienti (gruppo A) sono state sottoposte a cerchiaggio cervicale; 24 pazienti (gruppo B) sono state trattate con Atosiban secondo protocollo standard. Per tutte le pazienti è stata valutata l'epoca gestazionale al parto. I risultati sono stati valutati col test t di Student.

RISULTATI:

L'epoca gestazionale media al parto è stata di 31 settimane per le pazienti del gruppo A, di cui un parto a 22 settimane per pPROM. Le pazienti del gruppo B hanno espletato il parto ad un'epoca media di 34,5 settimane. Tale dato è apparso statisticamente significativo ($p < 0,05$).

DISCUSSIONE:

Molti studi hanno validato l'attendibilità dell'ecografia transvaginale nella predizione del rischio di parto pretermine, una lunghezza cervicale inferiore a 25mm rappresenta un importante marker di incompetenza cervicale. La letteratura, invece, non è univoca circa l'efficacia del cerchiaggio cervicale preventivo nelle pazienti a rischio, in particolare, nelle gravidanze gemellari sembrerebbe associato ad un alto rischio di parto pretermine

CONCLUSIONE:

I risultati del nostro studio hanno dimostrato come il trattamento con Atosiban nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pre-termine sia da preferire al cerchiaggio preventivo. Tale dato è verosimilmente riconducibile al meccanismo d'azione del farmaco, il quale oltre ad antagonizzare l'azione dell'ossitocina, agisce indirettamente anche sul rilascio delle prostaglandine, intervenendo, quindi anche sui meccanismi biochimici che concorrono al fenomeno del ripening cervicale. Di contro, il cerchiaggio cervicale svolge esclusivamente un'azione meccanica, il cui utilizzo, non è stato validato da studi clinici randomizzati controllati.

Submitted to Prenatal Journal of Prenatal Medicine

RIPETIZIONE DEL TRATTAMENTO CON ATOSIBAN NELLE GRAVIDANZE GEMELLARI. NOSTRA ESPERIENZA.

Introduzione

Il parto pretermine complica il 5-10% delle gravidanze, nelle gravidanze singole la percentuale è dell'1-2% mentre è pari al 5-10% nelle gravidanze gemellari. La valutazione della lunghezza cervicale con ecografia transvaginale identifica con buona sensibilità le pazienti a rischio. La valutazione ecografica della cervice, mediante sonda transvaginale, ha evidenziato l'importanza del collo dell'utero nelle dinamiche del parto pretermine, dimostrando come la continenza cervicale sia una variabile proporzionale alla lunghezza del canale cervicale. Un altro parametro di valutazione ecografica è lo svasamento ad imbuto dell'orificio uterino interno attraverso il quale protrudono le membrane amniotiche, detto "funneling". La sua presenza abbinata alla riduzione in lunghezza del canale cervicale sarebbe responsabile di prognosi sfavorevole. La sensibilità dello screening cervicale mediante ecografia transvaginale è però troppo scarsa (29%) per proporre l'impiego routinario, in assenza di sintomi o fattori di rischio (83). Importante quindi, la determinazione ecografica della lunghezza cervicale, per la prevenzione del parto pretermine in pazienti ad alto rischio. Nicolaides ha valutato il ruolo dell'integrazione di fattori di rischio anamnestici e della determinazione della lunghezza cervicale come metodo di predizione del parto pretermine nelle gravidanze singole e gemellari. Ha dimostrato che, mentre nelle gravidanze singole la combinazione di entrambi i dati è molto più sensibile nell'individuare le pazienti a rischio rispetto all'utilizzo dei singoli fattori (84); nelle gravidanze bigemine la gemellarità costituisce di per sé un importante fattore di rischio indipendente dalla storia ostetrica indicando la lunghezza cervicale come unico test di screening per la determinazione del rischio di parto pretermine in queste gravidanze (85).

L'epoca gestazionale per la valutazione della lunghezza cervicale ed il cut-off della stessa per la gravidanza singola e gemellare è diverso a seconda dei vari studi.

Uno studio effettuato sulle gravidanze singole e gemellari (Kushnir, 1990) fornisce un normogramma di riferimento della lunghezza cervicale fra la 14^a e la 37^a settimana; la differenza della lunghezza della cervice uterina riscontrata nelle gravidanze gemellari e singole, è risultata essere in media di 9 mm nel periodo di gestazione compreso tra la 20^a e la 37^a settimana (86). A 24 settimane di gestazione la lunghezza cervicale può variare da 25 mm (5° percentile) a 44 mm (75° percentile), una lunghezza cervicale \leq 15 mm è predittiva di parto prima della 28^a settimana di gestazione nel 90% dei casi. Gli autori hanno evidenziato un andamento simile fra le gravidanze singole e gemellari dalla 14^a alla 19^a settimana. Dopo questo periodo, la cervice misurata nelle gravidanze gemellari è sempre significativamente più corta che nelle gravidanze singole e non c'è differenza tra nullipare e pluripare. Nelle gravidanze bigemine una lunghezza cervicale \leq 25 mm identifica un rischio di parto pretermine del 50% (87).

L'Atosiban, tocolitico di nuova generazione, agisce bloccando l'azione dell'ossitocina la quale stimola l'attività contrattile uterina agendo direttamente sul miometrio o indirettamente favorendo il rilascio di prostaglandine dalla decidua. Studi condotti negli anni (European 2001; French/Austr 2001; Goodwin 1994; Moutquin 2000) hanno dimostrato che l'Atosiban provoca, forse grazie alla sua azione utero-specifica, pochi e minimi effetti avversi materni rispetto ai beta mimetici, mentre analogamente a quest'ultimi non risulta significativa l'azione sul prolungamento della gravidanza e sull'outcome neonatale (King 2003). Rappresenta un passo avanti nella terapia della minaccia di parto prematuro ed oggi rappresenta un tocolitico di I linea nelle gravidanze gemellari, per le quali, i beta agonisti sono controindicati. Essi, infatti, incrementando i livelli di renina ed aldosterone in una gravidanza già associata ad un maggiore volume plasmatico materno, ad

iperaldosteronismo secondario, aumenterebbero ulteriormente il rischio di edema polmonare.

Le gravidanze bigemine pongono un serio problema di durata della gravidanza, e, l'esperienza clinica mostra che non sempre un singolo trattamento tocolitico con agonisti recettoriali dell'ossitocina sia sufficiente ad assicurare una durata adeguata della gravidanza.

Obiettivo

Obiettivo dello studio è stata la valutazione del rischio e della terapia della minaccia di parto pretermine nelle gravidanze gemellari con lo scopo di determinare in tali gravidanze il rischio di parto pretermine e valutare l'efficacia del trattamento con Atosiban e la sua eventuale ripetizione, in relazione all'epoca gestazionale al parto.

Materiali e metodi

124 pazienti primigravide con gravidanza bigemina alla 24a settimana di gestazione, di età compresa fra 28 e 34 anni sono state selezionate presso il nostro Centro di Gravidanza a Rischio, tra il 2007 ed il 2011. Tutte le pazienti non mostravano evidenza clinica o tocografica di attività contrattile uterina. In tutte le pazienti è stata dimostrata l'assenza di patologie materno-fetali e assenza di infezioni rilevabili al tampone vaginale eseguito all'ammissione allo studio. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad ecografia transvaginale per la misurazione della lunghezza cervicale e valutazione della presenza/assenza di funneling (svasamento ad imbuto dell'OUI). Per una buona riproducibilità della tecnica dovevano essere soddisfatti i seguenti criteri: 1) OUI piatto o triangolare; 2) canale cervicale interamente visibile; 3) OUE simmetrico; 4) labbro anteriore e posteriore della cervice dello stesso spessore del canale cervicale. Le pazienti con lunghezza cervicale < 25mm con o senza funneling sono state considerate a rischio di parto pretermine e sottoposte a trattamento con

Atosiban, alla 24a settimana di gestazione, secondo il seguente protocollo: bolo da 6,75 mg endovena seguito da un'infusione continua di 300ug/min e.v. per 3 ore e di 100 ug/min e.v. per le successive 45 ore, in regime di ricovero. Tali valutazioni ecografiche sono state ripetute dopo una settimana, una lunghezza cervicale < 25 mm rappresentava indicazione ad un secondo trattamento con Atosiban.

Nessuna paziente è stata sottoposta ad ulteriori trattamenti farmacologici e/o chirurgici per la prevenzione del parto pretermine. L'efficacia terapeutica del trattamento è stata valutata in termini di epoca gestazionale al parto; inferiore o superiore alla 34a settimana. I risultati ottenuti sono stati valutati col test χ^2 .

Risultati

Alla valutazione della cervice a 7 giorni dal trattamento, 32 pazienti (Gruppo A) non hanno necessitato di un secondo ciclo di Atosiban in quanto la lunghezza cervicale è risultata > 25 mm. Nelle rimanenti 92 pazienti (Gruppo B) la lunghezza cervicale risultava essere < 25 mm. A tali pazienti è stato proposto un secondo ciclo di terapia con Atosiban. Di queste, 38 pazienti hanno rifiutato la ripetizione del trattamento (Gruppo B1): 6 per l'insorgenza di effetti indesiderati durante la somministrazione del farmaco (rush cutaneo, cefalea, vomito), 12 si sono rivolte ad altre strutture ospedaliere essendo residenti in altra regione e 20, essendo asintomatiche, non avvertivano la necessità di un secondo trattamento. Le rimanenti 54 pazienti del gruppo B (Gruppo B2) sono state sottoposte ad un nuovo ciclo di terapia.

Delle pazienti appartenenti al Gruppo A, 26 hanno partorito dopo le 34 settimane e 6 prima; nel Gruppo B1, 26 prima delle 34 settimane e 12 dopo; nel gruppo B2, 4 prima e 50 dopo le 34 settimane. La differenza è apparsa statisticamente significativa fra Gruppo B1 e Gruppo B2 (OR: 27,08), e fra il Gruppo A e il Gruppo B1 (OR: 9,38).

Tale differenza non è risultata statisticamente significativa nel confronto tra il gruppo A e B2 (OR: 0,34) (Figura 6-7).

Discussione

La gemellarità rappresenta un fattore di rischio importante di parto pretermine; tale rischio può essere quantizzato attraverso la determinazione della lunghezza cervicale. Molteplici sono stati gli studi effettuati fino ad oggi che dimostrano la relazione lineare esistente fra la lunghezza cervicale e il rischio di parto pretermine. Una Cochrane pubblicata nel 2009 da Berghella, che comprende 12 studi randomizzati controllati effettuati sia su gravidanze singole che gemellari, con e senza rottura prematura delle membrane (PROM), dimostra come la cervicometria ecografia sia predittiva di parto pretermine, ma come non vi sia una chiara evidenza per raccomandare tale esame come test di screening in pazienti sia sintomatiche che asintomatiche. Allo stesso tempo incoraggia ad effettuare studi futuri in cui le popolazioni siano meglio selezionate (singole, gemellari, con e senza sintomi) al fine di individuare un protocollo per il management delle gravide basato sulla lunghezza cervicale determinata con ecografia transvaginale, metodo facilmente riproducibile (62). La letteratura non è unanime circa l'accuratezza dell'ecografia transvaginale nelle gravidanze gemellari nella predizione del rischio di parto pretermine. Uno studio del 2010 dimostra che la lunghezza cervicale determinata con ecografia transvaginale fra 20 e 24 settimane rappresenta un buon predittore di parto pretermine nelle gravidanze gemellari asintomatiche (61). Goldenberg nel 1996 (88) ha condotto uno studio su 147 gravidanze gemellari con valutazione ecografica della lunghezza cervicale tra 24 e 28 settimane evidenziando un aumentato rischio di parto prima delle 32 settimane per una lunghezza cervicale $<$ di 25mm. Imseis nel 1997 (89) ha definito come gravidanze bigemine a basso rischio di parto prima della 34^o settimana quelle in cui le pazienti presentavano tra 24 e 26 settimane una lunghezza cervicale $>$ di 35mm. Guzman nel 2000 (90) indica come predittiva di parto pretermine nelle gravidanze gemellari una lunghezza cervicale $<$ di 2cm valutata tra 15 e 28 settimane. Gibson nel 2004 (91) conferma il valore della valutazione mediante ecografia

transvaginale della lunghezza cervicale nella individuazione delle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine; una lunghezza cervicale < di 25mm a 18 settimane e < di 22 mm a 24 settimane sono indicativi per parto prima delle 35 settimane. Sperling nel 2005 (92) conferma i dati di Souka del 1999 (93) suggerendo di effettuare la valutazione della lunghezza cervicale a 23 settimane e pone come cut-off 25mm. Le modifiche cervicometriche nella minaccia di parto pretermine sono, senza dubbio, il prodotto di una serie di meccanismi fisiopatologici che vedono coinvolti numerose vie ormonali. E' noto come l'eziopatogenesi del parto pretermine sia multifattoriale con attivazione finale degli stessi meccanismi che conducono al parto a termine.

Nella gravidanza gemellare la maggiore incidenza di parto pretermine ci suggerisce come in questi casi potrebbero essere coinvolti dei fattori aggiuntivi; uno di questi è sicuramente la sovradistensione uterina che potrebbe essere causa di una prematura sensibilità uterina all'ossitocina (94). Questa, secreta dalla neuroipofisi in maniera pulsatile, ma anche dalla placenta, dalle ovaie e dalle membrane fetali, svolge un ruolo importante nell'iniziazione del parto, sia pretermine che a termine. Tale ormone stimola sia la frequenza che la forza dell'attività contrattile uterina legandosi ai recettori di membrana presenti sulla superficie delle cellule miometriali in cui determina un incremento della concentrazione di calcio intracellulare; inoltre induce il rilascio di prostaglandine da parte della decidua e delle membrane fetali. Le prostaglandine oltre ad aumentare la contrattilità uterina aumentano la concentrazione di recettori dell'ossitocina sulle cellule miometriali (95). Sembrerebbe che il parto pretermine sia dovuto ad un precoce aumento dei recettori per l'ossitocina nel miometrio come avviene nel parto a termine. Uno studio del 2009, condotto su modelli animali, evidenzia come nelle gravidanze gemellari il parto pretermine sia verosimilmente da associare ad una maggiore e prematura sensibilità all'ossitocina, o ad un aumento dell'espressione dei suoi recettori; incoraggia pertanto ad effettuare futuri studi in vivo (96). L'Atosiban è un antagonista competitivo dell'ossitocina;

agisce a livello dei recettori del miometrio, della decidua e delle membrane fetali attraverso un'inibizione dose dipendente della contrattilità uterina. L'affinità dell'Atosiban per i recettori dell'ossitocina è dieci volte minore rispetto all'ossitocina endogena (97); per cui le dosi terapeutiche devono essere sufficienti a determinare una concentrazione plasmatica del farmaco dieci volte maggiore rispetto all'ossitocina endogena.

Conclusioni

I risultati del nostro studio dimostrano come il monitoraggio della lunghezza cervicale e l'eventuale ripetizione del trattamento con Atosiban nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine prolunghi la durata della gravidanza migliorando l'outcome neonatale.

In particolare, sottolinea l'importanza di effettuare un secondo ciclo di terapia in presenza delle indicazioni cervicometriche precedentemente descritte. Nelle gravidanze gemellari è ipotizzabile un maggior rilascio di ossitocina tale da superare l'azione antagonista del farmaco o è possibile che esista una maggiore concentrazione di recettori per l'ossitocina stessa, per cui il farmaco non riesce a impedire l'azione dell'ossitocina endogena se somministrato alla dose standard. Sulla scorta di tali considerazioni e considerando i nostri risultati, un secondo trattamento con Atosiban, ove ne esistano le condizioni e permangano i fattori di rischio, sembra consigliabile nelle gravidanze gemellari.

THE JOURNAL OF
**MATERNAL-FETAL
& NEONATAL
MEDICINE**

VOLUME 22 • SUPPLEMENT 1 • MARCH 2009

Editors-in-Chief

Gian Carlo Di Renzo Dev Maulik

BOOK OF ABSTRACTS

**1st World Congress:
Twin Pregnancy – a global perspective**

*Venice
April 16–18, 2009*

Covered in
Index Medicus
and MEDLINE

informa
healthcare

THE JOURNAL OF
**MATERNAL-FETAL
& NEONATAL
MEDICINE**

Volume 22, Supplement 1, March 2009

Book of Abstracts

Editors: Gian Carlo Di Renzo and
Giovanni Battista La Sala

1st WORLD CONGRESS

Twin
pregnancy
a global perspective



P 84

TOXIC-SHOCK SYNDROME

C. Pina, I. Carvalho, M. Teixeira, G. Rodrigues

Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, EPE. Penafiel, Vila Nova de Gaia, Portugal

Toxic-shock Syndrome (TSS) is well described since 1978. Methicillin-resistant *S. aureus* strains can produce TSS toxin-1 and the infected patient may develop TSS. One half of the reported cases are menstrual, associated with highly absorbent tampons, and the other half is nonmenstrual. Nonmenstrual TSS has been associated with surgical and postpartum wound infections.

We report a case of TSS in a surgical postpartum twin pregnancy and review the most up to date literature of such matter.

This case clearly fits the clinical description of toxic-shock syndrome, fulfilling the clinical criteria for diagnosis (fever, macular rash followed by desquamation, hypotension and multisystemic involvement. Blood and ascitic fluid examination confirmed the presence of aureus *S.*

This clinical case demonstrates the importance of recognizing this uncommon but potentially fatal pathology. Risk factors were: pregnancy, surgery and hospital stay. Our analysis showed that postpartum sepsis was associated with cesarean section which was probably the gateway for aureus *S.*

The mainstay of treatment for TSS is a supportive one. In the post-surgical patients, surgical wounds may not appear to be infected because inflammatory response was decreased. However wounds should be explored and debris removed.

References

- Berens P. Overview of postpartum care. UpToDate.2007; <http://www.uptodate.com/>
 Boyce JM. Epidemiology and clinical manifestations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in adults. UpToDate. 2007; <http://www.uptodate.com/>
 Cosgrove SE, Zaleznik DF. Staphylococcal toxic shock syndrome. UpToDate. 2007; <http://www.uptodate.com/>

P 85

FETAL HYDROPS OF A TWIN IN 35 WEEKS OF PREGNANCY

K. Ploom, MD

East Tallinn Central Hospital, Delivery DEP, Tallinn, Estonia

This is a medical case of fetal hydrops of a premature twin in 35 weeks of pregnancy. Fetal hydrops is an abnormal generalized edema that occurs prenatally. The causes can be fetal anemia, chromosomal abnormalities, cardiovascular anomalies, infection, twin-to-twin transfusion syndrome and tumors. In our case hydrops developed quickly (2 weeks) in diamniotic monochorionic twins. Emergency Caesarean section saved the baby and he recovered in 7 days in intensive care department.

Conclusion: Ethiological causes can not be found in every case of fetal hydrops. This showed our medical case as well.

Bibliography

- Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology.

P 86

PREVENTION OF PRETERM DELIVERY IN TWIN PREGNANCIES WITH ATOSIBAN

R. Poppiti, G. Nazzaro, G. De Placido, T. Palmieri, M. Locci

Università Federico II Napoli, Italy

Background: Delivery before the 32nd week of gestation occurs in 1-2% single pregnancy. This incidence rate increases

to 5-10% in multifetal pregnancies. The above considerations warrant an efficient prevention of preterm birth in twin pregnancies.

There is an inverse relationship between cervical length and the likelihood ratio for preterm birth. Atosiban, an oxytocin receptor antagonist is currently the gold standard in the prevention of premature birth.

Objectives: Optimize atosiban tocolysis by comparing different treatment protocols.

Methods: 56 women with twin pregnancies patients, 20-24 weeks, showed at transvaginal ultrasound the funneling sign and/ or a cervical length < 25 mm. Atosiban administration was started according to the following protocol. Patients were allocated in Group A (28 patients, no further treatment) and Group B (28 patients, repeated treatment after 2 weeks).

Different gestational age to delivery was considered (less than 34 wks, 34-36 wks and over 36 weeks). The Student t test was used for the evaluation of the data.

Results: 16 patients of the group A delivered before 34 weeks; 6 delivered between 34^o and 36^o weeks, 6 after 36^o weeks, 6 patients of the group B delivered before 34 weeks; 8 delivered between 34^o and 36^o weeks, 14 after 36^o weeks. The median gestational age at spontaneous preterm delivery was significant higher among group B (mean 35,3 weeks) than group A (mean 32,8 weeks).

Conclusion: We conclude that repeat atosiban administration for preterm delivery in twins allows the prolongation of pregnancy and improves neonatal outcome.

P 87

MONOZYGOTIC TWINS DISCORDANT FOR TURNER SYNDROME WITH SELECTIVE TERMINATION

P. Poulain, J. Lucas, M. Blayau, G. Le Bouar, A. Sophie Cabaret, J. Milon, S. Odent

University Hospital Rennes France, Department of Fetal Medicine Centre, Rennes, France

We report a case of a monochorionic diamniotic twin pregnancy and discordant for Turner syndrome. The patient was referred at 15 weeks after US detection of one fetus with hydrops and a voluminous cystic hygroma colli. The co-twin was normal. Genetic amniocentesis was performed in each amniotic sac. Cytogenetic analysis revealed a 45X karyotype for the abnormal twin, 46XX for the normal co-twin. These results were confirmed by FISH. Analysis of DNA polymorphism was performed from each sample: microsatellite markers were amplified by PCR and studied using a genetic analyser. This analysis demonstrated a strict equivalence for the 2 fetus, confirming monozygosity with a likelihood of 99%. After counselling, our patient decided a selective termination. Termination occurred at 20 weeks by a transamniotic bipolar coagulation of the cord of the abnormal twin (Pr Yves VILLE). Surviving co-twin vitality and Doppler were immediately checked. Afterwards, the evolution of the pregnancy was not complicated, except a transient polyhydramnios until 22 weeks. Fetal growth and Doppler monitoring were normal. At 36 weeks, a C-section was made and gave birth to a healthy girl (2930 g).

We discussed cytogenetic analysis (what is the best sample : amniotic fluid, trophoblastic villosity, fetal blood ?) and the decision of selective termination in such a case.

P 88

ACUTE PULMONARY EDEMA WITH TOLYCOLYSIS IN A TWIN PREGNANCYM. Ragavan¹, A.J. Tomlinson²*¹Royal Bolton Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Eccles, Manchester, United Kingdom, ²Consultant Obstetrics and Gynaecologist, Royal Bolton Hospital*



S.I.Di.P.

Soc. Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno-Fetale



3° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.Di.P.

1° SIMPOSIO S.I.C.E.F.
Società Italiana di Cardiologia
ed Ecocardiografia Fetale

ROMA

Consiglio Nazionale delle Ricerche

3° Congresso Nazionale Società Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale.

RIPETIZIONE DEL TRATTAMENTO CON ATOSIBAN NELLE GRAVIDANZE GEMELLARI. NOSTRA ESPERIENZA.

Poppiti R., Locci M., Nazzaro G., Salzano E., Miranda M., Iazzetta R., De Placido G.

Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II".

Obiettivi:

Il parto pretermine complica il 5-10% delle gravidanze, nelle gravidanze singole la percentuale è dell'1-2% mentre è pari al 5-10% nelle gravidanze gemellari. La valutazione della lunghezza cervicale con ecografia transvaginale identifica con buona sensibilità le pazienti a rischio. L'atosiban rappresenta il tocolitico di prima scelta. Nelle gravidanze gemellari non sempre un singolo trattamento con atosiban è efficace. Scopo dello studio è valutare l'effetto di una sua ripetizione nelle gravidanze gemellari con persistente rischio.

Materiali e metodi:

124 gravidanze gemellari con lunghezza cervicale < 25mm a 24 settimane sono state sottoposte a trattamento con Atosiban. Una lunghezza cervicale <25mm dopo una settimana rappresentava l'indicazione ad una ripetizione del trattamento. E' stata considerata l'epoca gestazionale al parto; inferiore o superiore a 34 settimane. I risultati ottenuti sono stati confrontati col test χ^2 .

Risultati:

Tutte le pazienti presentavano una lunghezza cervicale post-trattamento > 25mm; in 32 pazienti (Gruppo A) rimaneva invariata dopo una settimana, 38 pazienti hanno rifiutato la ripetizione del trattamento (Gruppo B1), 54 pazienti (Gruppo B2) sono state sottoposte ad un nuovo ciclo di terapia. Nel Gruppo A 26 hanno partorito dopo le 34 settimane e 6 prima, nel Gruppo B1 26 prima delle 34 settimane e 12 dopo, nel gruppo B2 4 prima e 50 dopo le 34 settimane. La differenza è apparsa statisticamente significativa fra Gruppo B1 e Gruppo B2 (OR: 27,08), e fra il Gruppo A e il Gruppo B1 (OR: 9,38), non è apparsa significativa fra il Gruppo A e B2 (OR: 0,34).

Discussione:

Nella gravidanza gemellare la sovradistensione uterina potrebbe causare una prematura sensibilità uterina all'ossitocina e precoce aumento dei recettori miometriali per l'ossitocina. L'affinità dell'Atosiban per i recettori è dieci volte minore rispetto all'ossitocina endogena. Nelle gravidanze gemellari è ipotizzabile un maggior rilascio di ossitocina o una maggiore espressione dei suoi recettori tale da superare l'azione antagonista del farmaco, che non risulterebbe efficace se somministrato alla dose standard.

Conclusioni:

I risultati del nostro studio dimostrano come il monitoraggio della lunghezza cervicale e l'eventuale ripetizione del trattamento con Atosiban nelle gravidanze gemellari a rischio di parto pretermine prolunghi la durata della gravidanza.

Submitted to Prenatal Journal of Prenatal Medicine

PARTO PRETERMINE E PATOLOGIE AUTOIMMUNI: NOSTRA ESPERIENZA.

Introduzione

Le malattie autoimmuni sono 5 volte più frequenti nelle donne, raggiungono un picco di incidenza nella vita riproduttiva. Alcune malattie autoimmuni possono avere un profondo effetto sulla gravidanza, altre ne possono essere influenzate tanto da rendersi manifeste per la prima volta in gravidanza. Pertanto, le gravide affette da tali patologie sono ad elevato rischio di complicanze materno-fetali, in particolare la gestante è a rischio di preeclampsia, diabete gestazionale, trombosi venose profonde; l'outcome fetale è condizionato dall'alta incidenza di aborto spontaneo, morte fetale, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine e rottura prematura delle membrane. Vari studi in letteratura hanno dimostrato come il parto pretermine è più frequente nelle donne affette da malattie autoimmuni rispetto ai controlli (12% rispetto a 4%) e come la rottura prematura delle membrane sia la causa principale di tale complicanza verificandosi nel 39% dei casi rispetto al 2-5% della popolazione generale.

L'associazione malattie autoimmuni e parto pretermine ha, negli anni, sollevato una serie di problematiche. Una review della letteratura degli ultimi 10 anni, però, ha trovato una forte evidenza di sostegno per una tale ipotesi. L'unità feto-placentare rappresenta un trapianto allogenico materno. La possibilità dell'unità feto-placentare di svilupparsi nell'organismo materno rappresenta un modello unico di tolleranza dell'organismo a degli antigeni estranei di origine paterna espressi dal feto. L'induzione della normale tolleranza feto-placentare e il rischio di esacerbazione autoimmuni, quindi, sono inversamente correlati: finché l'unità feto-placentare semi-allogenica è ben tollerata, la predisposizione verso la funzione autoimmune rimane repressa; viceversa, si può avere una tendenza verso l'autoimmunità con riesacerbazioni della patologia di base (flare).

Durante la gravidanza, vi è una fisiologica regolamentazione della risposta immunitaria innata per prevenire il rigetto del trapianto allogenico fetale. Un ruolo centrale di questo adattamento è dato dai cambiamenti nella produzione di citochine. Funzionalmente le citochine si suddividono in coloro che sono coinvolte nelle reazioni Th1 (immunità cellulo-mediata) e coloro che sono coinvolte nelle reazioni Th2 (immunità umorale). Durante la gravidanza fisiologica, l'equilibrio tra l'attività Th1/Th2 è fortemente spostato verso l'attività Th2 (il cosiddetto "fenomeno" Th2), e svolge un potenziale ruolo protettivo nel rapporto materno-fetale. Processi infiammatori, o la presenza di infezioni, sono in grado di alterare l'equilibrio delle citochine Th1 e Th2 causando uno spostamento verso una predominanza Th1, a causa della quale inizia e si intensifica la produzione di citochine infiammatorie coinvolte nel parto pretermine. L'identificazione precoce del vero travaglio di parto, cioè prima che avvenga un appianamento con dilatazione cervicale, è spesso difficile. L'esame clinico vaginale è scarsamente predittivo di parto pretermine con un valore di falsi positivi del 40%. La mancanza di efficacia dell'esame clinico vaginale legato soprattutto alle variazioni inter-intraosservatore, suggerisce che non può essere considerato un test per identificare le donne a rischio di parto pretermine. Lo dimostra l'osservazione che, in studi randomizzati sull'efficacia tocolitica, circa il 50% delle gestanti con minaccia di parto pretermine, trattate con placebo, partorisce a termine. Un valido contributo alla diagnosi della minaccia di parto pretermine può venire oggi dalla identificazione dei cosiddetti "predittori secondari" di parto pretermine quali: l'ecografia transvaginale, per la valutazione della cervice uterina, e l'identificazione della fibronectina fetale a livello del liquido cervicovaginale .

Devono essere considerati come risposta patologica il raccorciamento della cervice stessa e la comparsa o l'ampliamento del funneling. Pertanto, nelle pazienti affette da patologie autoimmuni, l'ecografia transvaginale può essere utilizzata, a scopo diagnostico, tra la 22° e la 32° settimana di gestazione, in due condizioni cliniche diverse: pazienti sintomatiche, con attività contrattile riferita e/o dimostrata, e nelle

quali l'ecografia transvaginale, rilevando una lunghezza cervicale inferiore a 25 mm, con o senza funneling, si è dimostrata in grado di identificare la popolazione a rischio di parto pretermine con una sensibilità tra il 60 ed il 90 %; pazienti asintomatiche, quindi su tutta la popolazione, come test di screening. E' interessante notare come diversi studi hanno accertato l'esistenza di una correlazione lineare tra lunghezza cervicale e rischio di parto pretermine. La valutazione mediante ecografia transvaginale della lunghezza della cervice uterina è, infatti, in grado di identificare con buona sensibilità le pazienti a rischio di parto pretermine. L'epoca gestazionale per la valutazione del dato e il cut-off della lunghezza cervicale per la gravidanza singola e gemellare è diverso a seconda dei vari studi. L'approccio terapeutico per la prevenzione e la cura del parto pretermine è basato sull'impiego di agenti tocolitici, di corticosteroidi e di antibiotici in caso di esame colturale vagino-rettale positivo per infezioni. Lo scopo primario della terapia tocolitica, là dove è necessario (24-34 settimane), è di posticipare il parto almeno di 48 ore, periodo necessario alla somministrazione di corticosteroidi per ridurre l'incidenza di sindrome da distress respiratorio fetale e di emorragia intraventricolare. Lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbilità perinatale legate alla severa prematurità. Infatti, in epoca gestazionale precoce tra 22 e 28 settimane di gestazione posticipare il parto di un giorno determina un aumento della sopravvivenza neonatale del 3%.

Il farmaco tocolitico di prima scelta nelle pazienti affette da patologie autoimmuni è l'Atosiban (antagonista recettoriale dell'ossitocina), grazie alla migliore tollerabilità ed anche alla migliore efficacia che ha dimostrato in termini di epoca gestazionale al parto ed outcome neonatale rispetto ad altri farmaci tocolitici (98).

Obiettivo

Obiettivo di questo studio è valutare la percentuale di alta positività degli ANA in pazienti con minaccia di parto pretermine con e senza rottura prematura precoce delle membrane (PPROM).

Materiali e metodi

Sono state reclutate 172 pazienti afferite all'ambulatorio di Gravidanza a Rischio del Dipartimento di Emergenze Ostetriche, Ginecologiche ed Urologiche e Medicina della Riproduzione dell'Università "Federico II" di Napoli. Criteri di inclusione sono stati: paziente con gravidanza singola, affetta da minaccia di parto pretermine sia con PPRM che con membrane integre, diagnosticata in base alla presenza di una cervicometria < 25mm, un'epoca gestazionale compresa tra 28 e 32 settimane; la presenza di tampone vaginale negativo per infezioni, assenza di altre complicanze materno fetali. A tutte è stata effettuata profilassi di Liggins per la maturità polmonare fetale e terapia tocolitica con atosiban e sono state tutte sottoposte al ricovero al test di immunofluorescenza per gli ANA, al fine di evidenziare una eventuale correlazione tra questa complicanza e la probabile presenza di una patologia autoimmune. Delle 172 pazienti arruolate, 10 erano con PPRM (Gruppo A) e 162 con membrane integre (Gruppo B). I dati sono stati analizzati col test χ^2 .

Risultati

Nel Gruppo A 3 pazienti risultavano ANA positive, mentre nel gruppo B solo 12 pazienti risultavano positive al test. La differenza è apparsa statisticamente significativa, con maggiore incidenza di positività agli ANA nelle pazienti con PPRM (OR:13,41).

Discussione

L'associazione tra disturbi di sintesi e metabolismo del tessuto connettivo e malattie correlate, può essere causa di parto pretermine; l'anomalo metabolismo delle membrane contribuisce alla prematurità, aumentando il rischio di rottura prematura e incompetenza cervicale; i geni della sindrome di Marfan, causata da mutazioni FBN1 e polimorfismi nel COL1A1 (collagene di tipo 1, alfa 1) e TGFB1 (tumor growth factor beta1) sono stati associati con l'incompetenza cervicale (99). Moltissimi dati

suggeriscono che gli eventi infiammatori all'inizio della gravidanza sono parte integrante dei meccanismi patogenetici della condizione di parto pretermine (100). Sono state trovate variazioni nel corredo genetico in geni coinvolti nella regolazione dell'infiammazione e nello sviluppo regolare matrice extracellulare. Un numero consistente di prove scientifiche indicano che gli ormoni pro-infiammatori potrebbero avere un ruolo significativo nel processo di travaglio. Ad ogni infezione si oppongono ormoni che stimolano il sistema immunitario, gli stessi che hanno un ruolo nel travaglio. Questo processo ormonale innesca una cascata di eventi che possono causare l'inizio del travaglio stesso. L'ipotesi dello studio è che la madre e/o il feto lanciano il segnale dell'inizio del travaglio pretermine quando l'ambiente all'interno dell'utero è sfavorevole, e minaccia la sopravvivenza della coppia materno-fetale (101). Vari cofattori sembrano essere responsabili del parto pretermine, come fattori psico-sociali, etnici, genetici, patologie pelviche malformative ed infettive, patologie autoimmuni. I dati concordano che le modificazioni della cervicometria sono strettamente correlati al parto pretermine dove risulta dilatata e/o con funneling anche in assenza di attività contrattile uterina o di sanguinamento vaginale. Ci sono evidenze di correlazione positiva con eventi quali la formazione delle gap junctions, incremento dei recettori dell'ossitocina, aumentata produzione deciduale di prostaglandine e del calcio intracellulare. Tutti questi fattori in correlazione o anche singolarmente, stabiliscono, probabilmente, l'eziopatogenesi del parto pretermine. gravidanza (102). L'infiammazione, causata da infezione urogenitale o sistemica della madre, è responsabile di circa il 40% delle nascite pretermine.

Il meccanismo che induce la nascita pretermine può comportare l'attivazione di citochine che stimolano la sintesi delle prostaglandine e aumentano inoltre la produzione di metalloproteinasi di matrice, inducendo la rottura delle membrane fetali e la maturazione della cervice. Le citochine sono state studiate come biomarcatori proteici del parto prematuro imminente. Sono glicoproteine a basso peso molecolare che mediano l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e

coordinano la produzione e la secrezione di anticorpi e altre citochine. Stimolano inoltre le contrazioni uterine mediante la produzione di prostaglandine e forse causano la maturazione cervicale pretermine e la PPRM mediante la stimolazione di metalloproteinasi (103). È stato ampiamente osservato l'aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie nel siero materno e dei liquidi cervicovaginali durante le infezioni e prima del parto. Le citochine pro-infiammatorie quali IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α proteggono l'ospite dall'invasione di microorganismi. Oltre agli effetti protettivi, questa risposta può anche essere dannosa per l'ospite, pertanto la cascata immunitaria pro-infiammatoria è rigidamente regolata. La risoluzione del processo infiammatorio e la guarigione avvengono attraverso l'attività delle citochine anti-infiammatorie quali l'antagonista dei recettori dell'interleuchina. Nella patogenesi della nascita pretermine correlata a infezione è implicato uno squilibrio tra la risposta pro-infiammatoria e quella anti-infiammatoria (104). La nascita pretermine è stata associata a livelli elevati delle citochine IL-1, IL-6 e IL-8 anche in assenza di segni di infezione intrauterina. Le metalloproteinasi di matrice (MMP) sono responsabili del turnover e della degradazione delle proteine del tessuto connettivo. Le MMP influenzano l'attività di varie citochine, il che suggerisce il doppio ruolo che svolgono nell'attivazione e nell'inattivazione del sistema infiammatorio. Le MMP intervengono come enzimi proteolitici nel travaglio pretermine e nella PPRM, così come nella pre-eclampsia, nel ritardo di crescita intrauterina, nella malattia polmonare cronica, nell'enterocolite necrotizzante, nell'emorragia intraventricolare, nella leucomalacia periventricolare cistica e nella retinopatia della prematurità (105). La MMP-9 è coinvolta nella degradazione della membrana basale e di altri componenti della matrice extracellulare e aumenta nella donna al momento del parto. La concentrazione di MMP-9 nel siero materno aumenta 24 ore prima dell'inizio del travaglio. Una predizione così tardiva è di poco valore nel permettere di adottare misure preventive, ma può aiutare a comprendere il meccanismo della nascita pretermine. Studi recenti suggeriscono che nella PPRM intervenga l'aumento dei

livelli fetali di MMP-9 e differenziano i feti con PPRM da quelli che incorrono in travaglio prematuro con membrane intatte (106). Ci si è quindi chiesti se la PPRM sia un semplice incidente o se un feto malato possa iniziare il parto pretermine attivando i meccanismi responsabili della rottura delle membrane. Il vantaggio teleologico del secondo caso sarebbe un'uscita più rapida da un ambiente ostile.

I dati forniti dalla letteratura fanno, quindi, pensare che probabilmente i fattori coinvolti nella PPRM sono legati allo stato infiammatorio cronico determinato dalla patologia autoimmune di base che agirebbe sia sulla componente connettivale delle membrane amniotiche indebolendone la struttura, sia attraverso un aumento delle citochine proinfiammatorie locali di cui è nota l'ezipatogenesi nel parto pretermine.

Conclusioni

La nostra esperienza, seppur limitata dall'esiguità dei dati, mostra come nelle pazienti ANA positive ci sia una maggiore incidenza di PPRM.

Tale ipotesi potrebbe rendere auspicabile uno screening autoimmune nelle pazienti con minaccia di parto pretermine e PPRM al fine di diagnosticare una patologia autoimmune materna misconosciuta che potrebbe complicare ed essere complicata dalla gravidanza.



SOCIETÀ ITALIANA
MEDICINA PERINATALE



XIII Congresso Nazionale



19-21
Novembre 2009
Sheraton Hotel
CATANIA



XII Congresso Nazionale Società italiana medicina perinatale.

PARTO PRETERMINE E PATOLOGIE AUTOIMMUNI. NOSTRA ESPERIENZA.

Poppiti R., Nazzaro G., Mirando M., De Placido G., Locci M.

Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli “Federico II”.

INTRODUZIONE

Le malattie autoimmuni sono 5 volte più frequenti nelle donne, raggiungono un picco di incidenza nella vita riproduttiva. Le gravide affette da tali patologie sono ad elevato rischio di complicanze. Nel nostro studio abbiamo valutato la percentuale di alta positività degli ANA in pazienti con minaccia di parto pretermine con e senza pPROM.

MATERIALI E METODI

172 pazienti con gravidanza singola affette da minaccia di parto pretermine di cui 10 con pPROM (Gruppo A) e 162 con membrane integre (Gruppo B), sono state sottoposte al ricovero a test di immunofluorescenza per gli ANA. L'epoca gestazionale era compresa tra 28 e 32 settimane; tutte le pazienti presentavano tampone vaginale negativo per infezioni e cervicometria <25mm; a tutte è stata effettuata profilassi di Liggins e terapia tocolitica con atosiban. I dati sono stati analizzati col test χ^2 .

RISULTATI

Nel Gruppo A 7 pazienti (70%) risultavano ANA positive. Nel gruppo B 24 (14,8%) risultavano positive al test. La differenza è apparsa statisticamente significativa, con maggiore incidenza di positività agli ANA nelle pazienti con pPROM.

CONCLUSIONI

La nostra esperienza mostra come nelle pazienti ANA positive ci sia una maggiore incidenza di pPROM. Probabilmente i fattori coinvolti sono legati allo stato infiammatorio cronico determinato dalla patologia autoimmune di base che agirebbe sia sulla componente connettivale delle membrane amniotiche indebolendone la struttura, sia attraverso un aumento delle citochine proinfiammatorie locali di cui è nota l'eziopatogenesi nel parto pretermine. Uno screening autoimmune nelle pazienti con minaccia di parto pretermine e pPROM potrebbe essere consigliato.



S.I.Di.P.

Soc. Italiana di Diagnosi Prenatale e Medicina Materno-Fetale



3° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.Di.P.

**1° SIMPOSIO S.I.C.E.F.
Società Italiana di Cardiologia
ed Ecocardiografia Fetale**

ROMA

Consiglio Nazionale delle Ricerche

PARTO PRETERMINE E PATOLOGIE AUTOIMMUNI. NOSTRA ESPERIENZA.

Poppiti R., Nazzaro G., Locci M., Salzano E., Pisaturo M.L., Tirone M., De Placido G.

Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II".

OBIETTIVI:

Le malattie autoimmuni sono 5 volte più frequenti nelle donne, raggiungono un picco di incidenza nella vita riproduttiva. Le gravide affette da tali patologie sono ad elevato rischio di complicanze. Nel nostro studio abbiamo valutato la percentuale di alta positività degli ANA in pazienti con minaccia di parto pretermine con e senza pPROM.

MATERIALI E METODI:

172 pazienti con gravidanza singola affette da minaccia di parto pretermine di cui 10 con pPROM (Gruppo A) e 162 con membrane integre (Gruppo B), sono state sottoposte al ricovero a test di immunofluorescenza per gli ANA. L'epoca gestazionale era compresa tra 28 e 32 settimane; tutte le pazienti presentavano tampone vaginale negativo per infezioni e cervicometria <25mm; a tutte è stata effettuata profilassi di Liggins e terapia tocolitica con atosiban. I dati sono stati analizzati col test χ^2 .

RISULTATI:

Nel Gruppo A 7 pazienti risultavano ANA positive. Nel gruppo B 24 risultavano positive al test. La differenza è apparsa statisticamente significativa, con maggiore incidenza di positività agli ANA nelle pazienti con pPROM (OR:13,41).

DISCUSSIONE:

Vari studi in letteratura hanno dimostrato come il parto pretermine è più frequente nelle donne affette da malattie autoimmuni rispetto ai controlli (12% rispetto a 4%) e come la rottura prematura delle membrane sia più frequente in tali gravidanze, verificandosi nel 39% dei casi rispetto al 2-5% della popolazione generale. Gli ANA sono presenti nel 98% dei casi di patologia autoimmune, il test di immunofluorescenza per gli ANA è usato come test di screening alla valutazione iniziale del paziente con sospetta patologia autoimmune.

CONCLUSIONI:

La nostra esperienza mostra come nelle pazienti ANA positive ci sia una maggiore incidenza di pPROM. Probabilmente i fattori coinvolti sono legati allo stato infiammatorio cronico determinato dalla patologia autoimmune di base che agirebbe sia sulla componente connettivale delle membrane amniotiche indebolendone la struttura, sia attraverso un aumento delle citochine proinfiammatorie locali di cui è nota l'eziopatogenesi nel parto pretermine. Uno screening autoimmune nelle pazienti con minaccia di parto pretermine e pPROM potrebbe essere consigliato.

Submitted to Prenatal Journal of Prenatal Medicine

Capitolo 1

Malattie autoimmuni e gravidanza

MARIAVITTORIA LOCCI, GIOVANNI NAZZARO, MARIA LAURA PISATURO,
RAFFAELA POPPITI, MARILENA MIRANDA, ANTONIETTA MERENDA,
RAFFAELLA IAZZETTA, GIUSEPPE DE PLACIDO

Introduzione

Le malattie autoimmuni sono patologie caratterizzate dalla presenza di reazioni immunologiche dirette verso antigeni del proprio organismo. Questa condizione di autoimmunità è confermata, in genere, dalla presenza in circolo di autoanticorpi caratteristici. Queste patologie sono cinque volte più frequenti nelle

Malattia reumatica	Complicanze materne	Complicanze fetali
LES	Ridotta fertilità Flares in gravidanza e nel postpartum Ipertensione Pre-eclampsia HELLP Aumento incidenza tagli cesarei	Lupus neonatale Blocco cardiaco congenito IUGR Perdita fetale Parto pretermine
APS	Trombosi Pre-eclampsia Eclampsia HELLP Trombocitopenia	IUGR Perdita fetale Parto pretermine Trombocitopenia neonatale Trombosi neonatale
AR	Flares nel postpartum	
Sclerodermia	Ipertensione polmonare Ipertensione Crisi renale Flares nel postpartum	Perdita fetale Parto pretermine
Sindrome di Sjogren	Flares in gravidanza e nel postpartum	Lupus neonatale Blocco cardiaco congenito

Tabella 1. Complicanze materne e fetali delle principali patologie autoimmuni.

donne, raggiungendo un picco di incidenza durante l'età riproduttiva, per cui non è raro il loro riscontro in gravidanza. Le malattie autoimmuni possono complicare la gravidanza e d'altra parte la gravidanza stessa può complicare l'evoluzione di tali patologie (tab. 1).

In passato alle donne affette da malattie autoimmuni era categoricamente sconsigliato intraprendere una gravidanza per l'elevato rischio di complicanze materno fetali. Una pubblicazione di Cervera nel 2002 dal titolo "Pregnancy outcome in systemic lupus erithematosus: good news for the new millennium" sottolinea come oggi l'approccio a tale problematica sia cambiato (1). La maggiore conoscenza di queste patologie, le metodiche di laboratorio sempre più precise che consentono diagnosi più precoci, la disponibilità di farmaci efficaci e maneggevoli, molti dei quali compatibili con la gravidanza, hanno aperto nuove prospettive. La presenza di una patologia autoimmune comporta, quindi, la necessità di una adeguata valutazione preconcezionale, una programmazione della gravidanza, e un approccio multidisciplinare nella gestione di tali pazienti con coinvolgimento di vari specialisti quali l'immunologo, il reumatologo, l'internista, il neurologo, il ginecologo, il neonatologo al fine di portare a termine e con successo la gravidanza.

In questo capitolo tratteremo delle patologie autoimmuni di più frequente riscontro: il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (SAF), l'artrite reumatoide (AR), la sindrome di Sjogren e la sclerosi sistemica (SS).

Lupus eritematoso sistemico

Definizione e diagnosi

Il LES è una patologia a meccanismo autoimmunitario ad eziologia idiopatica senza specificità d'organo, che si manifesta in modo multiforme; si possono ritrovare lesioni a livello del tessuto connettivo del derma, dei glomeruli renali, delle membrane sierose, delle articolazioni e dei vasi sanguigni.

Le gravidanze in pazienti affette da tale patologia sono considerate a rischio di complicanze materno fetali, in quanto la gravidanza rappresenta una condizione di rischio di peggioramento del LES, e il LES stesso crea delle condizioni di rischio per l'evoluzione della gravidanza.

La diagnosi di tale patologia è spesso difficile; si basa sull'anamnesi e su test di laboratorio, anche se a tutt'oggi non esiste un test singolo per la diagnosi di lu-

Paziente affetto da LES se presenta 4 o più degli 11 criteri, simultaneamente o consecutivamente
Rash malare
Rash discoide
Fotosensibilità
Ulcere orali
Artrite (poliartrite non deformante)
Sierosite (pleurite e/o pericardite)
Alterazioni renali (proteinuria > 0,5 g/die o cilindri)
Alterazioni neurologiche (psicosi e/o convulsioni)
Alterazioni ematologiche (leucopenia o linfopenia/anemia emolitica/trombocitopenia)
Alterazioni immunologiche (anti-DNA/anti-Sm/cellule LE/falsa positività per il tets della sifilide)
Anticorpi antinucleo (ANA)

Tabella 2. Criteri per la classificazione ARA del LES.

pus. L'American College of Rheumatology ha identificato 11 segni e sintomi che sono diventati l'elemento base per porre diagnosi di LES, la quale viene accertata dalla presenza di almeno 4 di tali criteri. La presenza di ANA è essenziale per tale diagnosi (tab. 2).

Ci si può trovare di fronte a due possibili scenari: diagnosi di LES durante la gravidanza e l'insorgenza di una gravidanza in paziente affetta da LES. La diagnosi di LES in gravidanza si verifica in circa il 10% dei casi ed è molto difficile (2). Un recente studio effettuato presso l'Università di Pavia con l'obiettivo di identificare pazienti affette da patologie autoimmuni nel I trimestre di gravidanza, ha evidenziato come anche solo con la somministrazione di un questionario si possa identificare un gruppo di pazienti con sospetto di patologia autoimmune delle quali infatti, il 43% risultavano positive agli anticorpi antinucleo (3).

La prognosi della gravidanza è cambiata; attualmente più del 50% delle gravidanze in pazienti affette da LES sono fisiologiche; il 25% è complicata da parto pretermine e meno del 20% sono ad esito infausto (4).

Rischi materni

I rischi materni in pazienti affette da LES sono rappresentati da complicanze ipertensive anche gravi quali la preeclampsia, dal diabete gestazionale, dalle trom-

bosi venose profonde, dalla riesacerbazione della patologia di base (flare) e dalla nefrite lupica. La maggiore preoccupazione riguarda i flares; la cui identificazione può essere difficile in gravidanza in quanto le manifestazioni tipiche dell'esacerbamento possono essere reperti normali in una donna gravida. Molti studi hanno evidenziato un alto tasso di flares in pazienti con lupus durante la gravidanza e nei tre mesi del postpartum rispetto a pazienti con lupus non gravide in un equivalente periodo di 12 mesi (5, 6).

L'incidenza di flares è massima nella seconda metà della gravidanza e soprattutto nelle prime settimane dopo il parto. La quota di pazienti gravide che va incontro a riaccensione dei sintomi lupici è di circa il 50%, in genere si tratta di flare di lieve entità, tra cui rash cutanei, artrite e astenia. Il 33% avrà una riduzione delle piastrine e nel 20% si avrà proteinuria, solo nel 10% dei casi i flares sono gravi e richiedono l'ospedalizzazione (7).

I flares sono più rari se il concepimento avviene almeno dopo 5-6 mesi di remissione, mentre sono più frequenti se ciò avviene durante la fase attiva della patologia. Pazienti con storia clinica di problemi renali sono molto più a rischio di deterioramento in gravidanza rispetto a pazienti con normale funzionalità renale (8). È difficile distinguere fra esacerbamento del LES con conseguente nefrite attiva e preeclampsia specialmente durante il II e III trimestre. La preeclampsia è definita dalla presenza di ipertensione, proteinuria ed edema periferico riscontrati in gravidanza; l'ipertensione, invece, non è una comune manifestazione di nefrite lupica (5). La presenza di cilindri urinari ed ematuria in assenza di infezioni, sanguinamenti e calcoli farebbe, invece, supporre una diagnosi di nefrite. Livelli elevati di anti-dsDNA e la diminuzione dei livelli di C3 e C4 sono a favore di un LES attivo (9) (tab. 3).

Vari studi pubblicati dal 1995 hanno evidenziato un'alta percentuale di mortalità materna in pazienti affette da lupus con una percentuale compresa fra 0,79-

Test	LES	Pre-eclampsia
Diminuzione C3 C4	+++	+
Leucopenia	++	-
Aumento anti-dsDNA	+++	-
Ematuria	+++	+
Cilindri urinari	+++	-
Ipertensione	+/-	+++
Proteinuria	-	+++

Tabella 3. Diagnosi differenziale fra Flare lupico e pre-eclampsia.

3,2%. Un recente studio pubblicato su AJOG nel 2008 ha evidenziato un aumento di 20 volte del rischio di mortalità materna nelle gravidanze affette da LES rispetto alle non affette. Tali pazienti, inoltre, sono ad alto rischio trombotico; circa l'1,7% va incontro a complicanze trombotiche con una percentuale 10 volte maggiore rispetto alle gravide sane (10). Le complicanze ematologiche sono molto più comuni; l'anemia è diagnosticata in circa il 12% dei casi, la trombocitopenia, comune manifestazione di lupus, è 8 volte più frequente nelle gravide con LES rispetto alle non gravide. Il rischio di trasfusioni è 3 volte maggiore nelle gravide con LES. L'ipertensione gestazionale o la preeclampsia sono presenti nel 20-30% dei casi (11). Le pazienti con nefrite lupica sono a rischio più elevato; infatti, la preeclampsia insorge nel 37% dei casi in donne con patologia renale rispetto al 14% dei casi in donne con regolare funzionalità renale (12). Altre cause possono essere ipertensione cronica, o secondaria alla presenza di anticorpi antifosfolipidi o all'uso cronico di steroidi.

Rischi fetali

L'outcome fetale può essere fortemente condizionato dalla patologia autoimmune materna. I rischi nel corso di tali gravidanze sono rappresentati dalle perdite fetali, che includono sia gli aborti spontanei precoci, che si verificano in circa il 20% dei casi, sia le morti fetali tardive, avvenute cioè nel II e III trimestre, presenti nel 3,5% delle gravidanze; dal parto pretermine e dalla rottura prematura delle membrane (25-50%), e dal ritardo di crescita intrauterino (15-20%) (14-17).

La causa ritenuta responsabile delle interruzioni di gravidanza non è definibile; si pensa che sia in relazione ad una disfunzione placentare, come indica l'aumento di alfa fetoproteina nelle gravide affette da LES, rispetto ai controlli. La prognosi fetale dipende dall'attività della patologia di base, sia in fase preconcezionale che durante la gravidanza. Le perdite fetali vanno dal 25 al 52% in caso di LES attivo rispetto all'8-12% in caso di pazienti con LES inattivo all'inizio della gravidanza (18). Altri autori associano la presenza di patologia renale attiva con l'8-24% di interruzioni di gravidanze, ed il 4-24% di feti nati morti e morti neonatali (19).

Nelle pazienti con LES un'anamnesi di nefrite, di ipertensione materna, di proteinuria > 0,5 g/die, di presenza di anticorpi anti fosfolipidi sono predittivi di outcome avverso. Hayslett e Lyn hanno evidenziato che un valore di creatinina sierica > o uguale a 1,5 mg/dl, indicativo di insufficienza renale moderata/grave, è associata a perdita fetale nel 50% dei casi (20).

L'aborto spontaneo avviene nel 26% dei casi in presenza di una lieve alterazione della funzionalità renale (creatinina sierica < 1 mg/dl, clearance > 80 ml/min, proteinuria < 1 g/die) e nel 36% dei casi di patologia renale di media entità (clearance 50-80 ml/min, proteinuria 1-3g/die)

L'associazione tra perdita fetale e positività agli anticorpi antifosfolipidi è stata ben dimostrata, con un'incidenza doppia rispetto alle pazienti negative. Circa il 30% delle nascite in pazienti con LES avvengono in epoca precoce (21).

Circa il 30-50% dei parti prematuri sono dovuti ad un'indicazione materna o fetale (preeclampsia 28-66%; sofferenza fetale 33%). Un'associazione fra rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM) è stata riportata in letteratura, si verifica nel 39% delle gravidanze con LES tra 24 e 36 settimane di gestazione rispetto al 2-5% della popolazione generale (22).

L'unità feto-placentare rappresenta un trapianto allogenico materno. La possibilità dell'unità feto-placentare di svilupparsi nell'organismo materno rappresenta un modello unico di tolleranza dell'organismo a degli antigeni estranei di origine paterna espressi dal feto. L'induzione della normale tolleranza feto-placentare e rischio di esacerbazione autoimmuni, quindi, è inversamente correlato: finché l'unità feto-placentare semi-allogenica è ben tollerata, la predisposizione verso la funzione autoimmune rimane repressa; viceversa, si può avere una tendenza verso l'autoimmunità con riesacerbazioni della patologia di base (flare) (23).

Durante la gravidanza, vi è una fisiologica regolamentazione della risposta immunitaria innata per prevenire il rigetto del trapianto allogenico fetale. Un ruolo centrale di questo adattamento è dato dai cambiamenti nella produzione di citochine. Funzionalmente le citochine si suddividono in coloro che sono coinvolte nelle reazioni Th1 (immunità cellulo-mediata) e coloro che sono coinvolte nelle reazioni Th2 (immunità umorale). Durante la gravidanza fisiologica, l'equilibrio tra l'attività Th1/Th2 è fortemente spostato verso l'attività Th2 (il cosiddetto "fenomeno" Th2), e svolge un potenziale ruolo protettivo nel rapporto materno-fetale. Processi infiammatori, o la presenza di infezioni, sono in grado di alterare l'equilibrio delle citochine Th1 e Th2 causando uno spostamento verso una predominanza Th1, a causa della quale inizia e si intensifica la produzione di citochine infiammatorie coinvolte nel parto pretermine (24).

L'identificazione precoce del vero travaglio di parto, cioè prima che avvenga un appianamento con dilatazione cervicale, è spesso difficile. L'esame clinico vaginale è scarsamente predittivo di parto pretermine con un valore di falsi positivi del 40%. La mancanza di efficacia dell'esame clinico vaginale legato soprattutto alle variazioni inter- intraosservatore, suggerisce che non può essere considerato un

test per identificare le donne a rischio di parto pretermine. Lo dimostra l'osservazione che, in studi randomizzati sull'efficacia tocolitica, circa il 50% delle gestanti con minaccia di parto pretermine, trattate con placebo, partorisce a termine (25).

Un valido contributo alla diagnosi della minaccia di parto pretermine può venire oggi dalla identificazione dei cosiddetti "predittori secondari" di parto pretermine quali: l'ecografia transvaginale, per la valutazione della cervice uterina, e l'identificazione della fibronectina fetale a livello del liquido cervicovaginale (26).

L'insufficienza utero placentare causa di ritardato accrescimento intrauterino (IUGR) e di neonati FGR è riportata nel 12-40% dei casi di pazienti con LES (27)

L'ipertensione cronica, l'insufficienza renale o una sindrome da anticorpi antifosfolipidi ne aumentano l'incidenza (28). Bassi livelli dei fattori del complemento sono associati a IUGR (29)

Petri e coll. hanno identificato quattro fattori di rischio da valutare routinariamente e precocemente in gravidanza per ridurre il rischio di complicanze fetali. Essi suggeriscono l'acronimo di PATH (proteinuria, antiphospholipid syndrome, Thrombocytopenia and Hypertension) per ricordare facilmente questi importanti fattori di rischio (30).

Circa il 33% delle gravide con LES presenta Ab anti Ro/SSB o anti LA/SSB e il 15-20% dei nati da queste è affetto da lupus neonatale; complicanza generalmente di lieve entità e a buona prognosi. In utero in una percentuale che va dall'1 al 5% tali anticorpi possono distruggere il tessuto di conduzione cardiaca determinando un blocco atrioventricolare (BAV) la cui mortalità è stimata intorno al 16-19%.

È importante notare che in una paziente con LES e positività agli anticorpi anti Ro/SSA con anamnesi positiva per BAV fetale, il rischio di ricorrenza di tale patologia è 2-3 volte maggiore rispetto ad una donna con positività agli anticorpi ma che non ha avuto un figlio affetto (31).

Management e terapia

La gravidanza nelle pazienti affette da LES non è preclusa, ma viene considerata ad alto rischio, per cui deve essere adeguatamente programmata e gestita.

Il management clinico delle gravide affette da LES richiede un approccio multidisciplinare, con collaborazione tra ostetrico, reumatologo, neurologo, angiologo, e cardiologo pediatra (32).

Negli ultimi anni l'outcome riproduttivo di queste pazienti è notevolmente migliorato. Prima di intraprendere una gravidanza è indispensabile un adeguato counselling; la paziente con LES deve essere informata circa tutte le possibili complicanze materno fetali. Prima del concepimento la patologia autoimmune dovrebbe essere in remissione; una recente review suggerisce un periodo di quiescenza compreso fra 12 e 18 mesi e non di sei mesi come proposto da molti autori. Inoltre, è necessario un periodo di attesa di 3-6 mesi dalla sospensione di farmaci teratogeni, quali metotrexato e ciclofosfamide prima del concepimento (33). Si raccomanda inoltre, l'assunzione di acido folico in fase preconfezionale.

È opportuno controllare prima di intraprendere una gravidanza, la presenza di anemia e/o trombocitopenia, di patologia renale (analisi delle urine, creatinina sierica, urine nelle 24h per la clearance della creatinina e proteine totali) e di anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina. Molti esperti utilizzano routinariamente in fase preconfezionale anche il dosaggio degli anticorpi Ro/SSA e anti LA/SSB, anche se il rapporto costo beneficio non è stato determinato.

È stata dimostrata una stretta associazione tra nefrite lupica attiva al momento del concepimento e complicanze ostetriche e confermato che non esiste una differenza significativa in termini di outcome gravidico fra donne con nefrite lupica in fase di quiescenza al momento del concepimento e pazienti con LES senza patologia renale (34). I criteri di remissione della nefrite lupica sono la normalizzazione del C3 e la presenza di una proteinuria < a 1g/die. La gravida con LES dovrebbe essere visitata ogni due settimane nel I e II trimestre e ogni settimana nel periodo successivo, interrogandola su segni e sintomi di attività del LES e con valutazione della pressione arteriosa.

Dopo il parto il controllo può essere effettuato ogni tre settimane fino al 2° mese postpartum.

Gli esami di laboratorio devono essere ripetuti mensilmente con valutazione di emocromo, creatinina, acido urico, proteine totali, transaminasi, esami delle urine, proteinuria delle 24 h, clearance della creatinina. In ogni trimestre è prevista una valutazione immunologica con valutazione di lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anticardiolipina (ACA), ANA, anticorpi anti DNA, C3, C4, test di Coombs diretto (35).

La sorveglianza fetale si basa su un'ecografia nel I trimestre per una corretta datazione della gravidanza sull'effettuazione nel II trimestre di un'ecografia di II livello per valutare l'anatomia fetale effettuando in tale sede una Doppler flussimetria uterina, ritenuta il miglior predittore di perdita fetale, di IUGR e di pre-eclampsia (36) (figg. 1-2).

Tra 28 e 32 settimane verrà effettuato per la valutazione del benessere fetale il

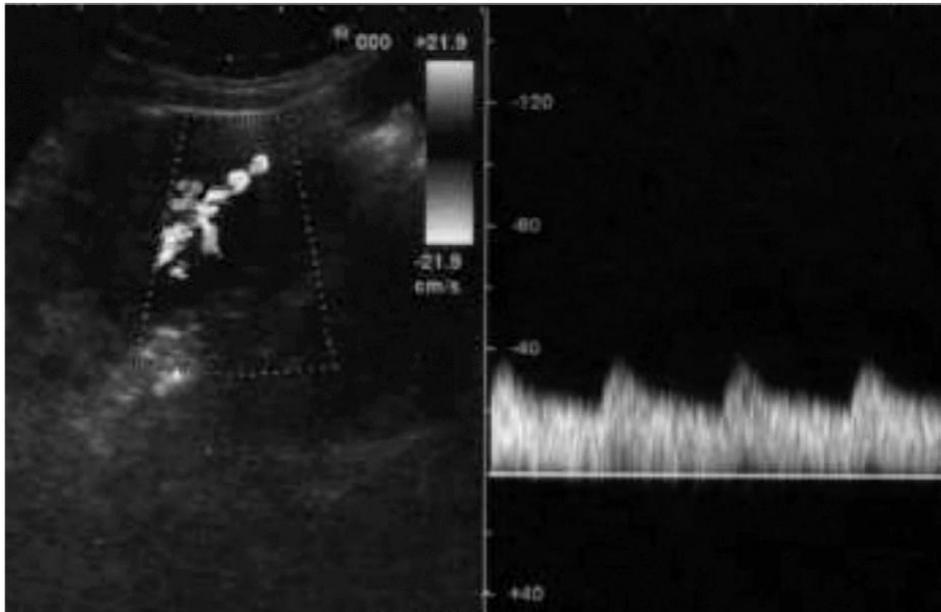


Figura 1. Flussimetria Doppler dell'arteria uterina nel secondo trimestre normale, con bassa impedenza al flusso.

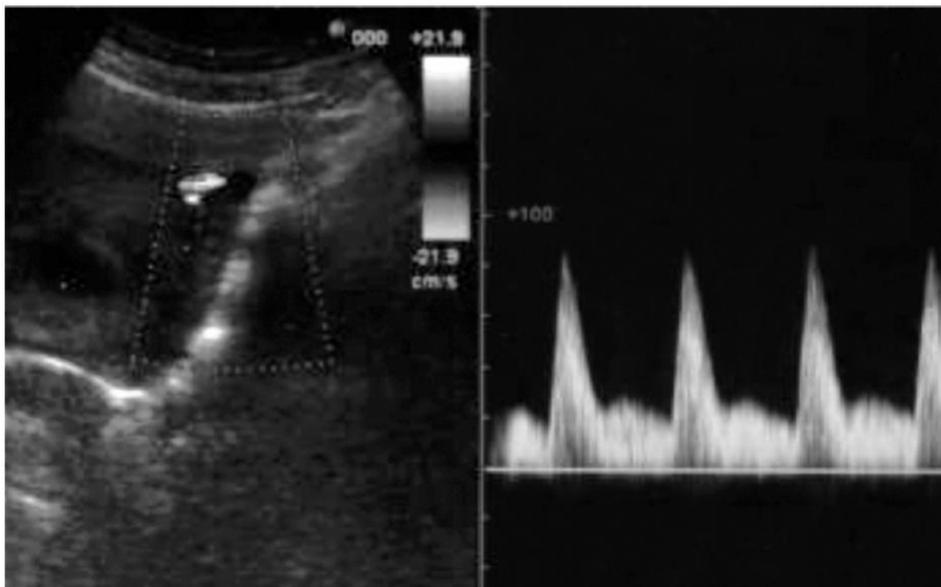


Figura 2. Flussimetria Doppler dell'arteria uterina nel secondo trimestre con alti indici di resistenza e notch proto diastolico, indice di rischio aumentato di patologia ipertensiva gestazionale.

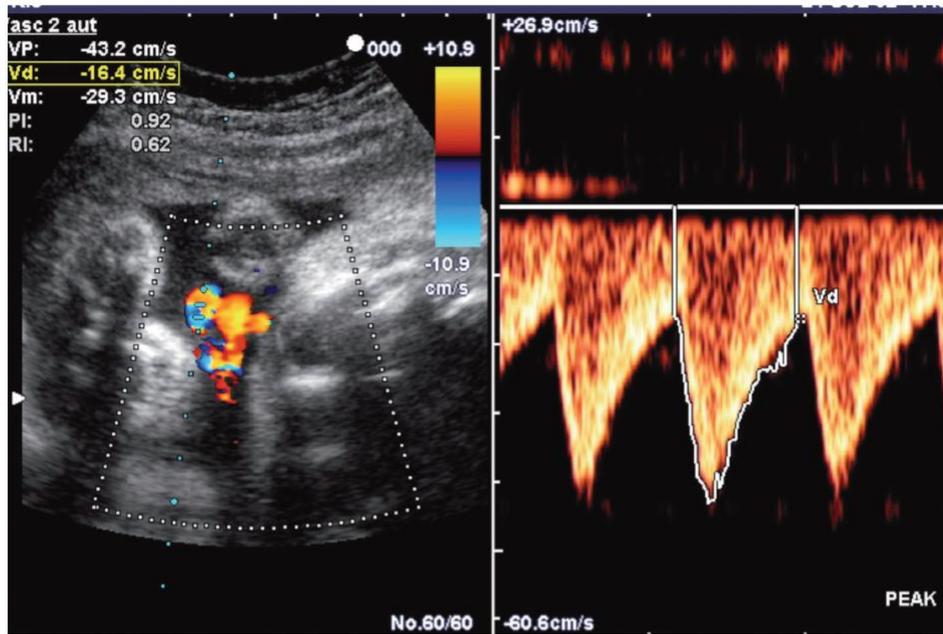


Figura 3. Flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale normale, con bassa impedenza al flusso.

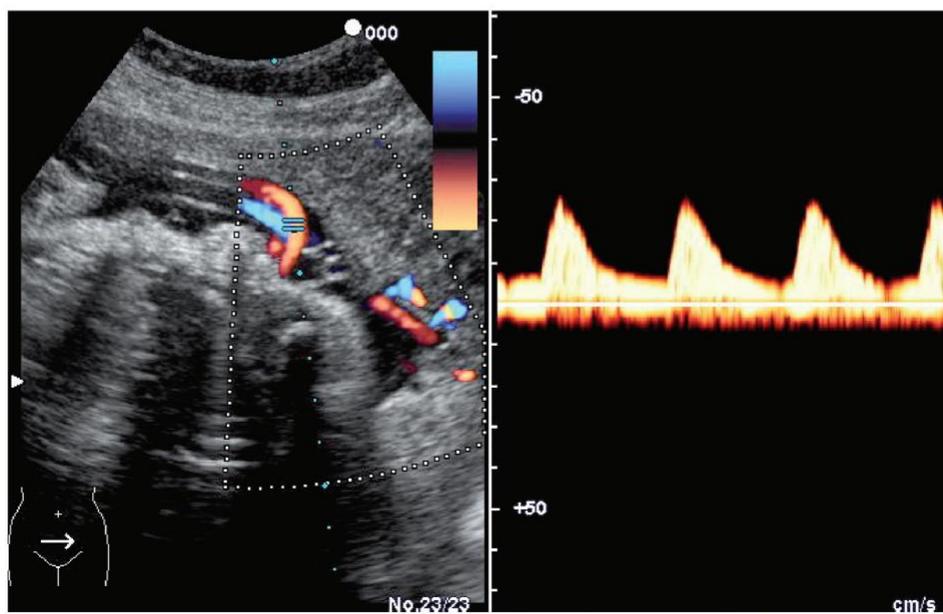


Figura 4. Flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale con aumento delle resistenze al flusso, si osserva riduzione della velocità diastolica, indice di alterazione placentare.

Doppler dell'arteria ombelicale, ripetuto ogni settimana in caso di ritardo di crescita intrauterina senza alterazioni Doppler flussimetriche ombelicali. In caso contrario la flussimetria Doppler ombelicale e lo studio dei vasi fetali viene eseguito secondo l'algoritmo di Baschat (tab. 4) (figg. 3-4).

In caso di pazienti con anticorpi anti Ro/SSA viene eseguita ecocardiografia fetale a partire dalla 18° settimana. La valutazione mensile della crescita fetale e degli annessi inizia dalla 18-20° settimana per diventare dalla 30-32° settimana bisettimanale. Gli esami ecografici saranno più frequenti in caso di complicanze quali flare, ipertensione, IUGR (37). Per la valutazione del rischio di parto pretermine viene eseguita un'ecografia con sonda transvaginale a vescica vuota. La lunghezza della cervice viene misurata dall'orifizio uterino interno (OUI) all'orifizio uterino esterno (OUE), ecograficamente corrisponde alla linea iperecogena determinata dalla presenza di muco e dalla giustapposizione delle pareti anteriore e posteriore del canale cervicale, il diametro longitudinale della cervice deve essere valutato con paziente a riposo, e imprimendo una modesta pressione fundica lungo l'asse longitudinale dell'utero (fig. 5). Il funneling è rappresentato dalla dilatazione dell'orifizio uterino interno con protrusione delle membrane.



Figura 5. Lunghezza cervicale di 40 mm con assenza di funneling.

IUGR improbabile		
AC normale, tasso di crescita della AC e rapporto HC/AC, UA, MCA Doppler, BPS e AFV normale	Asfissia estremamente rara Basso rischio di distress Intrapartum	Espletamento del parto per fattori ostetrici o solo fattori materni, monitorare la crescita
IUGR		
AC < 5th, basso tasso di crescita della AC, rapporto HC/AC aumentato, UA \pm /o CPR alterato; MCA e flusso venoso normale, BPS \geq 8/10, AFV normale	Asfissia estremamente rara Aumentato rischio di distress Intrapartum	Espletamento del parto per fattori ostetrici o solo fattori materni, Monitorare ogni 2 sett. Il Doppler, eseguire ogni settimana punteggio profilo biofisico fetale
Con redistribuzione del flusso sanguigno		
IUGR diagnosticata sulla base dei criteri di cui sopra, bassa resistenza in MCA, flusso venoso normale, BPS \geq 8/10, AFV normale	Ipossiemia possibile, asfissia rara Aumentato rischio di distress Intrapartum	Espletamento del parto per fattori ostetrici o solo fattori materni, Monitorare ogni 2 sett. Il Doppler, eseguire 2 volte a settimana punteggio profilo biofisico fetale
Con significativa redistribuzione del flusso sanguigno		
UA A/REDV, flusso venoso normale, BPS \geq 6/10, Oligoamnios	Comune ipossiemia, possibile acidemia o asfissia Inizio di compromissione fetale	> 34 settimane: espletamento del parto < 32 settimane: somministrare corticosteroidi e monitorare
Con comprovata compromissione fetale		
Presenza di significativa redistribuzione del circolo, Incremento del flusso nel DV BPS \geq 6/10, Oligoamnios	Comune ipossiemia, probabile acidemia o asfissia	> 34 settimane: espletamento del parto < 32 settimane: ricovero, somministrare corticosteroidi, individuare test da eseguire ogni giorno vs tre volte al giorno
Con scompenso fetale		
Compromissione con i criteri di cui sopra. Assenza o Inversione dell'onda-a nel DV, pulsazione nella UV, BPS \geq 6/10, Oligoamnios		Espletamento del parto presso un centro di cura di terzo livello con il più alto livello di cure NICU

Tabella 4. Algoritmo del management per le gravidanze complicate da restrizione della crescita intrauterina (IUGR) basato sulla capacità di eseguire Doppler arterioso e venoso ed un punteggio pieno del cinque componenti del profilo biofisico fetale (BPS). AC, circonferenza addominale; AFV, volume liquido amniotico; CPR, rapporto cerebro placentare; DV, dotto venoso; HC, circonferenza cefalica; MCA, arteria cerebrale media; UA, arteria ombelicale; UV, vena ombelicale; A/REDV, assenza/Inversione del flusso tele diastolico. (Modificato da Baschat AA, Hecher K: Fetal growth restriction in placental disease, Semin Perinatol 2004; 28: 67-80).



Figura 6. Cervice uterina raccorciata (10 mm) con funneling.

Devono essere considerati come risposta patologica il raccorciamento della cervice stessa e la comparsa o l'ampliamento del funneling (figg. 6-7-8). Pertanto, nelle pazienti affette da patologie autoimmuni, l'ecografia transvaginale può essere utilizzata, a scopo diagnostico, tra la 22^a e la 32^a settimana di gestazione, in due condizioni cliniche diverse: *pazienti sintomatiche*, con attività contrattile riferita e/o dimostrata, e nelle quali l'ecografia transvaginale, rilevando una lunghezza cervicale inferiore a 25 mm, con o senza funneling, si è dimostrata in grado di identificare la popolazione a rischio di parto pretermine con una sensibilità tra il 60 ed il 90%; *pazienti asintomatiche*, quindi su tutta la popolazione, come test di screening. È interessante notare come diversi studi hanno accertato l'esistenza di una correlazione lineare tra lunghezza cervicale e rischio di parto pretermine. La valutazione mediante ecografia transvaginale della lunghezza della cervice uterina è, infatti, in grado di identificare con buona sensibilità le pazienti a rischio di parto pretermine. L'epoca gestazionale per la valutazione del dato e il cut-off della lunghezza cervicale per la gravidanza singola e gemellare è diverso a seconda dei vari studi (tabb. 5-6-7).

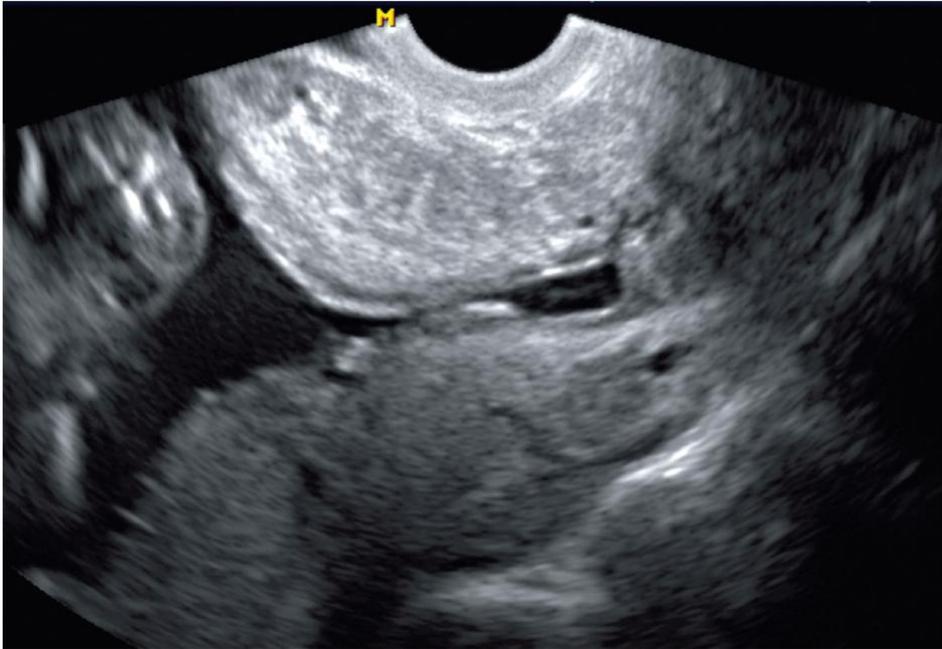


Figura 7. Cervicometria 15 mm con funnelling.

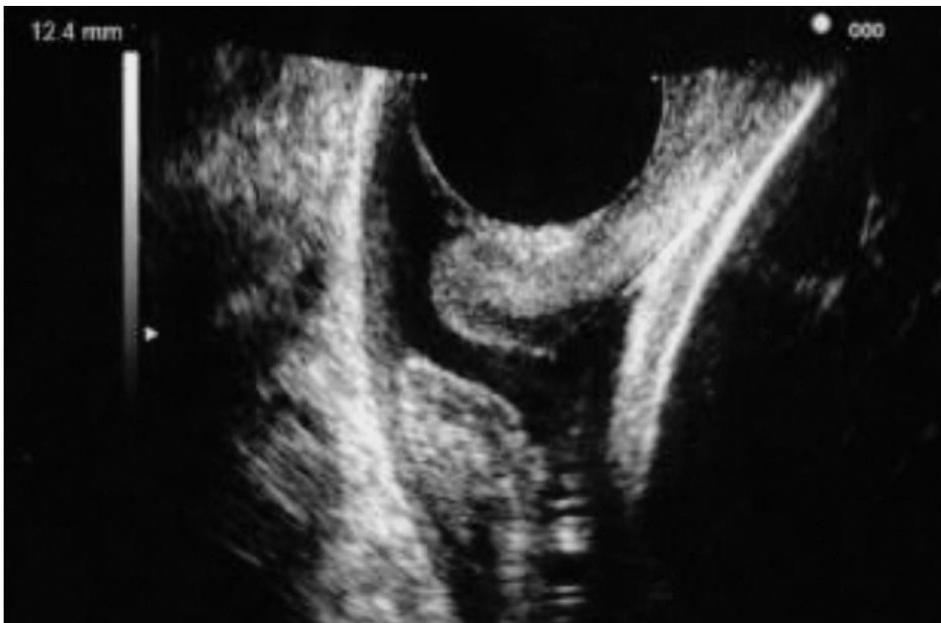


Figura 8. Collo dell'utero quasi scomparso con canale cervicale completamente beante e lunghezza totale della cervice 12.4 mm.

Reference	Settimane	Tipo di esame	n	Tipo di popolazione	LC cut-off (mm)
Andersen HF	< 30	USG TV	113	alto rischio	39
Murakawa H	25-35	USG TV	32	alto rischio	20
Jams JD	15-28	USG TV	60	alto rischio	30

Tabella 5. Valutazione della lunghezza cervicale ed identificazione del rischio di parto pretermine nelle gravidanze singole. Review della letteratura.
USG TV: Ecografia transvaginale; LC: lunghezza cervicale.

Reference	Settimane	Tipo di esame	n	Tipo di popolazione	LC cut-off (mm)
Goldenberg	24-28	USG TV	147	alto rischio	25
Imseis	24-26	USG TV	85	alto rischio	35
Guzman	15-28	USG TV	131	alto rischio	20
Gibson	18 and 24	USG TV	91	alto rischio	25 22
Sperling	23	USG TV	383	alto rischio	25
Souka	23	USG TV	215	alto rischio	25
Nicolaidis KH	24-36	USG TV	87	alto rischio	25

Tabella 6. Valutazione della lunghezza cervicale ed identificazione del rischio di parto pretermine nelle gravidanze gemellari. Review della letteratura.
USG TV: Ecografia transvaginale; LC: lunghezza cervicale.

Gravidanze singole	Gravidanze multiple
</= 25 mm < 30 sett.	</= 25 mm a 18 sett.
</=15 mm a 23 sett.	</= 22 mm a 24 sett.
To MS et al. UOG 2001	Vayssiere C et al UOG 2005

Tabella 7. Valutazione della lunghezza cervicale. Cut off utilizzati nella nostra popolazione.

I glucocorticoidi rappresentano i farmaci più sicuri in gravidanza, quelli più comunemente impiegati il prednisone ed il metilprednisone, sono inattivati dalla placenta per cui non raggiungono il feto. Tali farmaci se utilizzati ad alto dosaggio e per periodi prolungati sono associati ad un aumentato rischio di preeclampsia, pPROM, insufficienza utero placentare e IUGR. Inoltre, incrementano il rischio di intolleranza glucidica, per cui tali pazienti dovrebbero essere scre-

enate per il diabete gestazionale alla 22-24°; alla 28-30° e alla 32-34° settimana di gravidanza attraverso l'OGCT (oral glucose tolerance test) effettuato con carico orale di 50 gr di glucosio seguito dal dosaggio della glicemia dopo un'ora (38-39).

Vari studi in letteratura hanno sottolineato l'effetto benefico dell'idrossiclorochina nel ridurre l'incidenza di flare, eventi trombotici e preeclampsia se somministrate nelle gravide affette rispetto ai controlli; inoltre, non sono state evidenziate anomalie congenite nei nati da madri trattate con tale farmaco (40).

Lazatioprina e la ciclofosfamide possono essere utilizzati solo se strettamente necessario; invece il metotrexato e la ciclofosfamide sono citotossici e assolutamente controindicati in gravidanza (37). Anche i FANS, gli antinfiammatori più utilizzati per il LES, dovrebbero essere evitati in gravidanza per i notevoli rischi fetali.

Per la prevenzione degli eventi ostetrici avversi quali la preeclampsia, il ritardo di crescita intrauterino ed eventi trombotici, l'utilizzo di aspirina a basse dosi è raccomandato. Nelle pazienti con anamnesi ostetrica sfavorevole (3 o più aborti o positività agli anticorpi antifosfolipidi) è stato dimostrato in una recente review della letteratura che l'uso combinato di aspirina ed eparina a basso peso molecolare (4000 I/l) migliora l'outcome (41).

L'approccio terapeutico per la prevenzione e la cura del parto pretermine è basato sull'impiego di agenti tocolitici, di corticosteroidi e di antibiotici in caso di esame colturale vagino-rettale positivo per infezioni. Lo scopo primario della terapia tocolitica, laddove è necessario (24-34 settimane), è di posticipare il parto almeno di 48 ore, periodo necessario alla somministrazione di corticosteroidi per ridurre l'incidenza di sindrome da distress respiratorio fetale e di emorragia intraventricolare (42-43). Lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbilità perinatale legate alla severa prematurità (44). Infatti, in epoca gestazionale precoce tra 22 e 28 settimane di gestazione posticipare il parto di un giorno determina un aumento della sopravvivenza neonatale del 3%.

Il farmaco tocolitico di prima scelta nelle pazienti affette da patologie autoimmuni è l'Atosiban (antagonista recettoriale dell'ossitocina), grazie alla migliore tollerabilità ed anche alla migliore efficacia che ha dimostrato in termini di epoca gestazionale al parto ed outcome neonatale rispetto ad altri farmaci tocolitici (45-46-47).

Inoltre, l'impiego del progesterone naturale (17 idrossiprogesterone caproato, progesterone micronizzato), come terapia di mantenimento, nelle gestanti con persistente rischio di parto pretermine dopo trattamento con Atosiban, permette di prolungare ulteriormente la durata della gravidanza raggiungendo

un'epoca gestazionale più idonea a ridurre la mortalità e la morbilità neonatale (48-49-50).

Le pazienti con pregresse tromboflebiti necessitano di profilassi con eparina a basso peso molecolare ad alte dosi (6000UI/I).

In caso di BAV fetale si somministrano corticosteroidi che attraversano la placenta in forma attiva come il betametasona (12mg/settimana) (51).

Per quanto riguarda il timing del parto; in assenza di complicanze, la gravidanza viene gestita come se fosse fisiologica; in caso di complicanze materno fetali, dopo le 34 settimane deve essere considerato l'espletamento del parto, prima di tale epoca la paziente deve essere ospedalizzata e trattata, la possibilità dell'espletamento del parto viene valutata solo in presenza di condizioni materno fetali gravi.

È possibile oggi che le pazienti affette da LES portino a termine e con successo la gravidanza. Ciò è dovuto alle maggiori conoscenze sulla patogenesi e la terapia delle malattie autoimmuni e soprattutto sulla prevenzione delle complicanze ostetriche attraverso un corretto counseling ed un management multidisciplinare condiviso.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Definizione e diagnosi

La Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (SAF) è una condizione autoimmune caratterizzata dall'associazione di anticorpi antifosfolipidi (aPL), fenomeni trombotici arteriosi e venosi, trombocitopenia e perdite fetali. Tale patologia può manifestarsi isolatamente (SAF primaria) o in associazione ad altre patologie autoimmuni sistemiche come il LES (SAF secondaria). La forma primaria è quella di più frequente riscontro in ambito ostetrico. Gli aPL sono una famiglia eterogenea di immunoglobuline che legano fosfolipidi e proteine leganti i fosfolipidi; essi sono gli anticardiolipina (aCL); gli antibeta 2 glicoproteina I (anti 2GPI) ed il lupus anticoagulante (LAC). Gli aPL si riscontrano in circa il 30-40% dei pazienti affetti da LES, in particolare gli aCL tra il 12 ed il 30% ed il LAC tra il 15 ed il 34%.

Per la diagnosi è fondamentale la contemporanea presenza di un dato clinico e di uno di laboratorio; tali criteri sono stati definiti da un gruppo di esperti al congresso di Supporto del 1999 e puntualizzati in quello di Sydney nel 2004 (tab. 8).

Caratteristiche cliniche	Caratteristiche di laboratorio
Interruzione di gravidanza	Lupus anticoagulante (LA)
Trombosi venosa/arteriosa	Positività media/alta per IgG anticorpi anticardiolipina (ACA)
Trombocitopenia autoimmune	
Altro (anemia emolitica, livedo reticolare)	IgM anticorpi anticardiolipina Positività medio/alta e LA

Tabella 8. Criteri clinici e di laboratorio indicati per la diagnosi di SAF. La diagnosi richiede almeno una caratteristica clinica della sindrome con livelli moderati o alti di aPL.

Rischi materni

Una donna gravida con positività agli aPL è a rischio di episodi tromboembolici, trombocitopenia e preeclampsia. Le trombosi venose sono le più comuni (65-70% dei casi) e meno gravi di quelle arteriose; interessano nella maggior parte dei casi il circolo venoso profondo e superficiale degli arti inferiori, ma nessuna parte del sistema vascolare è risparmiato, potendo dar luogo anche ad embolia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e cuore polmonare. Le trombosi arteriose sono quelle più gravi in quanto determinano una ridotta perfusione tissutale compromettendo la funzionalità d'organo. Gli organi che possono essere colpiti sono il sistema nervoso centrale, il cuore, il rene in cui la nefropatia va distinta dalla nefrite lupica in quanto dovuta ad una microangiopatia trombotica e non ad un evento infiammatorio, con grave alterazione della funzionalità renale causata da proteinuria, ipertensione arteriosa sistemica e insufficienza renale cronica. La preeclampsia è molto comune nella gravida affetta da APS. In tali pazienti l'esordio può essere molto precoce, tra 15 e 17 settimane ed in forma severa (8 p1089) cioè con ipertensione gestazionale severa (pressione sistolica > 160 mmHg e/o diastolica > 110 mmHg) con o senza proteinuria maggiore o uguale a 5g/die o edema polmonare, oliguria, trombocitopenia alterazione degli enzimi epatici e coinvolgimento del SNC (52). Vari studi hanno dimostrato che donne con precoce e severa preeclampsia hanno una percentuale più alta (12-17%) di positività agli aPL rispetto ai controlli (53). Tali dati indicano l'opportunità di ricercare gli aPL nelle gravide con precoce e grave preeclampsia, mentre appare giustificata l'analisi di routine di tali anticorpi in pazienti con moderata preeclampsia dopo la 34° settimana di gestazione.

In caso di SAF la preeclampsia è associata ad insufficienza utero placentare causata da eventi trombotici e infarti placentari (54). Le pazienti con aPS

hanno anche una maggiore incidenza e severità di sindrome HELLP (hemolysis-H, elevated liver enzymes-EL, low platelets count-LP) rispetto alla popolazione generale con o senza preeclampsia. L'HELLP sindrome può persistere o manifestarsi nel primo periodo del postpartum e viene generalmente trattata con terapia di supporto, steroidi ed espletamento del parto, anche se la remissione in pazienti con SAF, è stata osservata solo dopo l'uso di plasma exchange.

Rischi fetali

I rischi fetali sono rappresentati dalle perdite fetali precoci e tardive, dal ritardo di crescita intrauterino e dal parto pretermine. Molti studi in letteratura hanno evidenziato come donne con ricorrenti interruzioni di gravidanza avevano nel 10-20% dei casi una positività agli aPL, nel 10% dei casi veniva evidenziata la presenza di LA e nel 3,5% di aCL (55).

L'insuccesso gravidico precoce (prima della 10° settimana di gestazione) è dovuto probabilmente ad un meccanismo non trombotico; infatti, è stato descritto che in vitro gli aPL legano le cellule del trofoblasto, modulandone l'attività, interferendo, quindi con la formazione del sinciziotrofoblasto, nella sintesi di gonadotropina corionica e nella sua capacità invasiva. Da ciò deriverebbe un alterato sviluppo e impianto placentare. L'aborto tardivo, oltre la 10° settimana di gestazione, è legato al meccanismo patogenetico trombotico; per cui la formazione di trombi nel circolo utero placentare determinerebbe un'insufficienza d'organo con ridotto apporto di nutrienti al feto che può andare incontro ad uno stato di sofferenza cronica, quale IUGR, o sofferenza acuta fino alla morte endouterina. Il parto prematuro è molto frequente nelle pazienti con SAF soprattutto a causa della alta percentuale di complicazioni materno fetali che possono condizionare l'epoca di espletamento del parto (56).

Management e terapia

Le complicanze gravidiche in pazienti con APS sono molto frequenti, la percentuale di nati vivi rimane circa l'80% e gli eventi avversi si manifestano in circa il 20-30% dei casi (57). È importante, quindi, un corretto counseling preconcezionale al fine di informare la donna circa le possibili complicanze e proporre un'adeguata terapia di prevenzione. La gravidanza andrebbe posticipata in caso di eventi trombotici occorsi nei sei mesi prima o in presenza di ipertensione non controllata. In caso di ipertensione polmonare il rischio di morta-

lità materna è alto, maggiore del 35%; in tal caso la gravidanza andrebbe sconsigliata. Il management ostetrico prevede controlli bisettimanali nella prima metà della gravidanza e successivamente controlli settimanali con valutazione della pressione arteriosa e della proteinuria. Le ecografie fetali andrebbero effettuate ogni 3-4 settimane dopo la 17°-18° settimana per identificare precocemente una eventuale riduzione della crescita, del liquido amniotico o alterazioni flussimetriche. Il Doppler dell'arteria uterina dovrebbe essere effettuato tra 20 e 24 settimane per predire il rischio di preeclampsia e insufficienza placentare (58).

Il trattamento di tali pazienti ha l'obiettivo di migliorare l'outcome materno fetale riducendo le possibili complicanze. I farmaci di scelta sono gli steroidi, l'aspirina, l'eparina e le immunoglobuline.

Le gravide con uno o più pregressi episodi trombotici, iniziano generalmente la gravidanza già in terapia con anticoagulanti orali, per lo più il warfarin, il quale essendo notoriamente teratogeno, va sostituito con eparina dopo test di gravidanza positivo. Le pazienti con storia di abortività ricorrente, pregressa morte endouterina fetale, ritardo di crescita intrauterina o complicanze ipertensive indotte dalla gravidanza sono generalmente in terapia con aspirina a basse dosi. In tali pazienti l'approccio terapeutico deve essere adattato al caso clinico, all'evoluzione nel tempo e nelle forme secondarie, alla patologia di base.

Vari studi clinici randomizzati controllati, hanno sottolineato come il trattamento di scelta sia l'eparina. È stato dimostrato come i glucocorticoidi possono essere causa di numerosi effetti collaterali neonatali (Parto prematuro, basso peso alla nascita) e morbilità materna (diabete, ipertensione); per cui il loro impiego è raccomandato solo in presenza di LES (38).

La combinazione di aspirina ed eparina durante la gravidanza e nel postpartum rappresenta oggi il gold standard. Dei tre studi randomizzati prospettici presenti in letteratura, due hanno concluso che l'associazione di eparina e aspirina è superiore all'aspirina da sola, con una percentuale di successo della gravidanza del 71-80% versus il 42-50%. Le immunoglobuline vanno riservate alle pazienti refrattarie all'eparina con indicazioni addizionali, quali la trombocitopenia autoimmune.

Dopo il parto la terapia eparinica va continuata per almeno sei settimane, oppure si sostituisce con il warfarin che non viene escreto nel latte materno.

Le gravide positive agli aPL con anamnesi negativa per trombosi o complicanze gravidiche, vanno attentamente monitorate; la gravidanza è ritenuta comunque a rischio, per cui è consigliabile la somministrazione di aspirina a basse dosi a scopo profilattico.

Artrite reumatoide

Definizione e diagnosi

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni; molto comune nelle donne in età fertile, con un picco di incidenza tra i 35 e i 45 anni. L'eziologia è sconosciuta, si assiste ad un'infiltrazione della membrana sinoviale da parte dei linfociti con produzione locale di citochine e di fattore reumatoide che costituisce l'autoanticorpo caratteristico e che media la risposta infiammatoria. L'incidenza di HLA-DR4 tra i pazienti affetti è aumentata, ciò indica un carattere poligenico della patologia.

Rischi materno fetali

Numerosi studi hanno dimostrato un miglioramento della patologia autoimmune di base in corso di gravidanza in circa il 75% dei casi. La riduzione della sintomatologia dolorosa articolare inizia già dal primo trimestre e si mantiene per tutta la durata della gravidanza. Nei tre quarti dei casi, però, si assiste ad una ricattizzazione della malattia 3-4 mesi dopo il parto. Durante il primo anno dopo il parto la malattia torna generalmente ai livelli che aveva un anno prima del concepimento, solo in pochi casi si manifesta in forma più attiva. Il meccanismo con cui la gravidanza esercita un effetto protettivo nei confronti dell'AR è sconosciuto (59). In passato si pensava fosse legato ad un aumento del cortisolo in gravidanza, ma tale correlazione non è stata dimostrata. È stato a lungo dibattuto il ruolo degli estrogeni e dei progestinici, ma le ipotesi più accreditate sono rappresentate dal fatto che la diversità genica del feto e dal conseguente spostamento fisiologico del sistema infiammatorio in gravidanza verso un fenotipo antinfiammatorio (60). Per quanto riguarda i rischi fetali, è stata dimostrata una percentuale di circa il 15-20% di aborto nelle pazienti affette da AR, che risulta leggermente più alto rispetto alla popolazione generale (61). Dai pochi dati pubblicati in letteratura, sembrerebbe che l'outcome della gravidanza non venga modificato dall'AR; non aumenterebbe infatti il rischio di parto pretermine, IUGR e preeclampsia.

Management e terapia

Pur non rappresentando, l'AR un rischio per la gravidanza è comunque necessario prima di intraprenderla stabilizzare la malattia e sospendere nei tempi giusti

la terapia in corso. Il metotrexate, il farmaco più utilizzato, deve essere sospeso almeno tre mesi prima del concepimento, con assunzione preconfezionale e per tutta la durata della gravidanza di acido folico. È opportuno, inoltre, data la frequente associazione di tale patologia con altre condizioni autoimmuni, ricercare in epoca preconfezionale gli autoanticorpi, quali ANA, ENA (Ro/SSA e La/SSB), aCL e aPL; in quanto il loro riscontro sarebbe motivo di intraprendere una terapia simile a quella prevista per le pazienti affette da LES in quanto le complicanze gravidiche sarebbero sovrapponibili. Per quanto riguarda il management della gravida affetta da AR è importante effettuare come nel caso del LES, una visita medica ogni 2-4 settimane e consigliare il riposo. I FANS vanno evitati, può essere eventualmente impiegato il prednisone a basse dosi o le infiltrazioni locali di steroidi.

Sclerodermia

Definizione e diagnosi

La sclerodermia o sclerosi sistemica è una malattia autoimmune caratterizzata da fibrosi del tessuto connettivo e da una vasculopatia obliterante progressiva. È rara, con una prevalenza di 1/10.000, esordisce generalmente tra i 40 e i 50 anni con rapporto femmine maschi di 10 : 1. Il fenomeno di Raynaud è presente nel 95% dei casi. La fibrosi interessa la cute, l'apparato gastrointestinale, in particolare il tratto distale dell'esofago, frequente è la fibrosi polmonare interstiziale, in circa la metà dei casi vi è interessamento del miocardio, ma la principale causa di morte è rappresentata dal coinvolgimento renale. Nella maggior parte dei pazienti affetti si riscontra la presenza di anticorpi anti-nucleo (62).

Rischi materno fetali

Per molto tempo la sclerodermia è stata considerata una controindicazione alla gravidanza per l'alto rischio di complicanze materno fetali. Oggi vari studi retrospettivi e caso controllo hanno evidenziato la possibilità per queste pazienti di portare a termine e con successo la gravidanza (63). Pur osservando una maggiore frequenza di parto pretermine e basso peso alla nascita rispetto alla popolazione generale. L'unico studio prospettico è stato pubblicato (64) nel 1999 da Steen e collaboratori e riporta un'incidenza di parto pretermine del 29% con un solo neonato non sopravvissuto, la frequenza di aborti risultava significativamen-

te più alta nelle pazienti con sclerosi sistemica diffusa. Gli autori, nonostante i risultati ottenuti, hanno concluso che le pazienti affette da sclerodermia hanno un outcome gravidico comparabile alle donne affette da altre patologie reumatiche e che l'infertilità non è un problema frequentemente associato a tale condizione. In un'analisi retrospettiva di 59 gravidanze di 17 donne con sclerosi sistemica gli effetti della patologia sulla gravidanza sono stati variabili, non è stata evidenziata una riduzione della fertilità che sembrerebbe diminuita solo nelle forme di sclerosi limitata (65). La peggiore complicanza che può insorgere è la crisi renale, caratterizzata da ipertensione maligna e riduzione della funzionalità renale che può compromettere fortemente le condizioni materne fetali. Può essere confusa con la preeclampsia e la HELLP Sindrome, ma a differenza di queste l'espletamento del parto non migliora l'ipertensione e la funzionalità renale. In tal caso i farmaci "salvavita" sono gli ACE inibitori; nonostante siano controindicati in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre per il rischio di difetti fetali e di disfunzione renale neonatale, sono gli unici ad essere efficaci e che hanno cambiato, quindi, sensibilmente l'esito della malattia (66). L'incidenza della crisi renale non varia a causa della gravidanza. Secondo un recente studio prospettico di Steen se si confrontano le donne affette che iniziano la gravidanza con donne non gravide, non vi è differenza nell'incidenza di tale complicanza (67). La crisi renale è stata riscontrata più frequentemente nelle pazienti con diagnosi di sclerodermia diffusa da meno di 5 anni e con presenza di anticorpi anti topoisomerasi e antiRNA polimerasi III ed esposte ad alte dosi di corticosteroidi (64). Il concepimento dovrebbe essere ritardato fino alla stabilizzazione della malattia, generalmente dopo 3-5 anni dall'esordio, quando il rischio di crisi renale è ridotto. Comunque una storia di crisi renale allo stato non rappresenta una controindicazione ad una futura gravidanza. La gravidanza è controindicata in caso di severi danni d'organo, quali la presenza di cardiomiopatia grave, ipertensione polmonare ed insufficienza renale (68). Le pazienti affette da sclerosi sistemica che desiderano intraprendere una gravidanza devono essere sottoposte ad attento esame clinico, visitate ogni 1-2 settimane durante la prima metà della gravidanza e successivamente ogni settimana. I FANS vanno evitati durante il corso della gestazione, possono essere assunti i vasodilatatori per via orale per la prevenzione e la cura dei fenomeni di Raynaud ed il prednisone a basse dosi. Gli antistaminici, gli inibitori della pompa protonica possono essere utilizzati per il trattamento del reflusso gastroesofageo sintomi tipici della malattia che possono peggiorare in gravidanza. In caso di presenza di aPL e auto Ro/SSA la terapia è identica a quella delle pazienti affette da LES. Il monitoraggio fetale non differisce dalle pazienti affette da LES. In caso di grave peggioramento delle condizioni cliniche mater-

ne il management dipende dall'epoca gestazionale; nel corso del primo trimestre potrà essere proposta un'interruzione di gravidanza per effettuare un immediato trattamento aggressivo; durante il terzo trimestre è indicato l'espletamento del parto per iniziare subito la terapia. Nelle altre fasi della gravidanza si tentano inizialmente terapie sintomatiche con l'obiettivo di dilazionare il parto ad un'epoca gestazionale il più possibile avanzata per ridurre i rischi legati alla prematurità. Oggi con una buona programmazione della gravidanza, con un adeguato monitoraggio materno fetale ed un approccio multidisciplinare, è possibile per tali donne portare a termine la gravidanza.

Sindrome di Sjögren

La Sindrome di Sjögren è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che colpisce le ghiandole esocrine ed in particolare le ghiandole salivari e lacrimali. Ha una frequenza compresa fra lo 0,5 e l'1% delle malattie autoimmuni e colpisce prevalentemente le donne nella 4-5° decade di vita (69). Si osserva nel 30% dei casi associata ad AR, nel 10% dei casi di pazienti con LES e nell'1% dei casi di sclerodermia. Tra gli autoanticorpi vanno ricercati gli ANA e gli ENA in particolare gli anti Ro/SSA e La/SSB presenti nel 70-80% dei casi. Se non è associata a LES o a SAF l'outcome della gravidanza non risulta modificato da tale patologia. Nel 2-3% dei casi di pazienti anti Ro positive si può sviluppare in utero o dopo la nascita blocco atrio ventricolare congenito, lupus neonatale. Vari studi in letteratura hanno evidenziato una maggiore incidenza di blocco cardiaco congenito nei nati di pazienti affette da Sindrome di Sjogren e positive agli anticorpi anti Ro/SSA rispetto alle pazienti affette da LES e positive a tali anticorpi (70-71). È raccomandato uno stretto monitoraggio della funzionalità cardiaca fetale già a partire dalla 16-24° settimana di gravidanza (72).

Bibliografia

1. R. CERVERA, J. FONT, F. CARMONA, J. BALASCH, "Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium". *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 354-359.
2. T. GHI, R. MORANDI, T. ARCANGELI, L. D'EMILIO, E. MARONI, G. PELUSI, "Il LES in gravidanza. Fattori prognostici, implicazioni ostetriche e rischi materno-fetali; modalità di sorveglianza e opzioni di trattamento". *Riv. It. Gin.* 2006; Vol 10: 532-535.

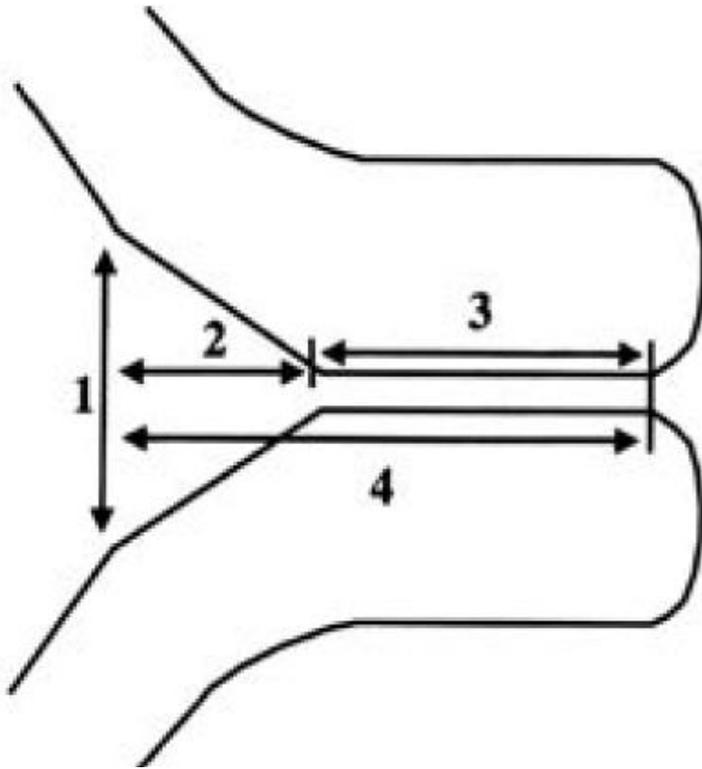
3. A. SPINILLO, F. BENEDENTI, O.M. EPIS, et al., "Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimestre of pregnancy. Results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing". BJOG 2008; 115: 51-57.
4. M. PETRI, D. HOWARD, J. REPKC, et al., "The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update". Am J Reprod Immunol 1992; 28: 188-191.
5. M. PETRI, "Pregnancy in LES". Bailliere's Clinical Rheumatology 1998; 12: 449-476.
6. M.A. KHAMASHTA, G. RUIZ-IRASTORZA, G.R. HUGHES, "Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy". Rheumatic Disease Clinic of North America 1997; 23: 15-30.
7. L. LAKASING, C. WILLIAMSON, "Obstetric complications due to antibodies". Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005; 19(1): 149-175.
8. S.J. WAGNER, I. CRAICI, D. REED, S. NORBY, et al., "Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis". NIH Public Access Author Manuscript, 2009; 18(4): 342-347.
9. J.P. BUYON, B.N. CRONSTEIN, M. MORRIS, M. TANNER, G. WEISSMANN, "Serum complement values C3 and C4 to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia". American Journal of Medicine 1986; 81: 194-200.
10. M. CLOWSE, M. JAMISON, E. MYERS, A.H. JAMES, "A national study of the complications of lupus in pregnancy". AJOG 2008; 199: 127 e 1-127 e 6.
11. J.P. HAYSLETT, R.I. LYNN, "Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy". Kidney Int 1990, 18: 207.
12. H. JULKUNEN, R. KAAJA, T. PALOSUO, et al., "Pregnancy in lupus nephropathy". Acta Obstet Gynecol Scand 1993, 72: 258.
13. D. KLEINMAN, V.L. KATZ, J.A. KULLER, "Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus". J Perinatol 1998, 18: 178.
14. M. PETRI, "Systemic lupus erythematosus and pregnancy". Rheumatic Disease Clinics of North America 1994; 20:87-118.
15. H. JULKUNEN, T. JOUHIKAINEN, R. KAAJA, et al., "Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients". Lupus 1993; 2: 125-131.
16. E. KISS, H.P. BHATTOA, P. BETTEMBUK, A. BALOGH, G. SVEGEDI, "Pregnancy in women with lupus erythematosus". Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 101 (2): 129-134.
17. S. YASMEEN, E.E. WILKINS, N.T. FIELD, R.A. SHEIKH, et al., "Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus". J Matern Fetal Med 2001; 10: 91-96.
18. P. JUNGERS, M. DOUGADOS, C. PELISSIER, et al., "Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients". Arch Intern Med 1982; 142: 771-776.
19. P. RAHMAN, D.D. GLADMAN, M.B. UROWITZ, "Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus". J Rheumatol 1993; 20 (4): 650-656.
20. J.P. HAYSLETT, R.I. LYNN, "Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy". Kidney International 1980; 18: 207-220.
21. J. CORTES-HERNANDEZ, J. ORDI-ROS, F. PAREDES, M. CASELLAS, F. CASTILLO, M. VILARDELL-TARRES, "Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies". Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 643-650.

22. M.J. JOHNSON, M. PETRI, F.R. WITTER, J.T. REPKE, *Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic*. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 86: 396-399.
23. N. GLEICHER, *Does the Immune System Induce Labor? Lessons from Preterm Deliveries in Women with Autoimmune Diseases*. *Clinic Rev Allerg Immunol* October 2009; 8180-8.
24. J.R. CHALLIS, C.J. LOCKWOOD, L. MYATT, J.E. NORMAN, J.F. STRAUSS, F. PETRAGLIA, *Inflammatory and pregnancy*. *Reproductive Sciences* 2009; 16; 206.
25. *ACOG releases technical bulletin on preterm labor*. *Am Fam Physician*, 1995 Nov, 15, 52 (7): 2105-6.
26. H. LEITICH, "Secondary predictors of preterm labor". *BJOG*, 2005 Mar; 112 Suppl 1: 48-50.
27. D. KLEINMAN, E.E. WILKINS, N.T. FIELD, et al., *Prenatal outcomes in women with lupus erythematosus*. *J Maternal Fetal Med* 2001; 10: 91.
28. H. JULKUNEN, R. KAAJA, T. PALOSUO, et al., *Pregnancy in lupus nephropathy*. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1993; 72, 258-263.
29. N. KOBAYASHI, H. YAMADA, T. KISHIDA, et al., *Hypocomplementemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus*. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 153-159.
30. M.E.B. CLOWSE, L.S. MAGDER, F. WITTER, et al., *Early risk factor for pregnancy loss in lupus*. *Ostet Gynecol* 2006; 107: 293-299.
31. N. COSTEDOAT CHALUMEAU, S. GEORGIN LAVIALLE, Z. AMOURA, et al., *Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block*. *Lupus* 2005; 14 (19): 660-664.
32. T. GHI, R. MORANTI, T. ARCANGELI, L. D'EMIDIO, E. MARONI, G. PELUSI, *Il LES in gravidanza. Fattori prognostici, implicazioni ostetriche e rischi materno-fetali; modalità di sorveglianza e opzioni di trattamento*. *Riv. It. Ost. Gin.* 2006; 10: 532-535.
33. J. MEYER, *Making pregnancy safer for patients with LES*. *JBS* 2004; 71 (3): 178-182.
34. S.J. WAGNER, I. CRAICI, D. REED, S. NORBY, et al., *Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis*. *Lupus* 2009; 18 (4): 342-347.
35. F. MECACCI, A. PIERALLI, B. BIANCHI, M.J. PAIDAS, *The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome*. *Semin Perinatol* 2007; 31: 223-226.
36. H.D. LE THI, B. WECHLER, D. VAUTHIER-BROUZES, et al., *The second trimester Doppler ultrasound examination is best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome*. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 (3): 332-338.
37. M.L. DRUZIN, M. LOCKSRUN, T.G. EDERSHEIM, et al., *Second trimester fetal monitoring and preterm delivery in pregnancies with systemic lupus erythematosus and/or circulating anticoagulant*. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1503-1987.
38. C.A. LASKIN, C. BOMBARDIER, M.E. NANNAH, et al., *Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss*. *N Engl J Med* 1997; 337: 148.
39. E. VAQUERO, N. LAZZARIN, H. VALENSISE, et al., *Prenatal outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin*. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 174.

40. R.A. LEVY, V.S. VILELA, M.J. CATALDO, et al., *Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double blind and placebo controlled study*. *Lupus* 2001; 10: 401-404.
41. M. EMPSON, M. LASSERE, J. CRAIG, et al., *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. The Cochrane collaboration.
42. E.F. CHAKRAVARTY, D. SANCHEZ-YAMAMOTO, T.M. BUSH, *The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcome*. *Journal of Rheumatology* 2003; 30: 241-246.
43. P. CROWLEY, *Prophylactic corticosteroids for preterm birth*. Cochrane Review, The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update software.
44. P.A. CROWLEY, *Antenatal corticosteroids therapy: a metanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322.
45. J.M. MOUTQUIN, D. SHERMAN, H. COHEN, et al., *Double blind, randomised, controlled trial of atosiban and ritidrine in the treatment of preterm labour: A multicenter effectiveness and safety study*. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191.
46. *Worldwide Atosiban versus Beta-Agonists Study Group*. *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour*. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108: 133.
47. V. TSATSARIS, B. CARBONNE, D. CABROL, *Atosiban for preterm labour*. *Drugs*. 2004; 64(4): 375-82. Lamont RE. The development and introduction of anti-oxytocic tocolytics. *BJOG* 2003 APR; 110 Suppl 20: 108-12.
48. J.M. DODD, V. FLENADY, R. CINCOTTA, C.A. CRWTHER, *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm labour*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1): CD004947.
49. A. REBARBER, L.A. FERRARA, M.L. HANLEY, et al., *Increased recurrence of preterm delivery with early cessation of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate*. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Mar; 196(3): 224. e 1-4.
50. E.B. FONSECA, E. CELIK, et al., *Progesterone and risk of preterm birth among women with a short cervix*. *N Engl J Med* 2007.
51. E.T. JAEGGI, J.C. FOURON, E.D. SILVERMAN, et al., *Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart diseases*. *Circul* 2005; 111(18): 287-288.
52. H.A. SHEATA, C. NELSON-PIERCY, M.A. KHAMASHTA, *Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome*. *Rheum Dis Clin North Am* 2001, 27: 643-659.
53. D.W. BRANCH, R. ANDRES, K.B. DIGRE, et al., *The association of antiphospholipid antibodies with severe pre-eclampsia*. *Obstetrics and gynecology* 1990; 73: 541-545.
54. T.D. LE THI, N. TIEULIE, N. COSTEDOAT, et al., *The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women*. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 273-278.
55. D.L. YETMAN, W.H. KUTTEH, *Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies*. *Fertil Steril* 1996; 66: 540.
56. W.J. POLZIN, J.N. KOPELMAN, R.D. ROBINSON, et al., *The association of antiphospholipid*

- antibodies with pregnant complicated by fetal growth restriction.* *Obstetrics and Gynecology* 1991; 78: 1108-1111.
57. D. ERKAN, M.D. LOCKSHIN, *New treatments for antiphospholipid syndrome.* *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 129-148.
 58. D. LE THI HUONG, B. WECHSLER, D. VAUTHIER-BROUZES, P. DUHAUT, N. COSTEDOAT, M.R. ANDREU, *The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome.* *Rheumatology* 2006; 45: 332-338.
 59. J.M.W. HAZES, B.A.C. DIJKMANS, J.P. VANDENBROUCKE, et al., *Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis.* *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33: 1770.
 60. G.L. KLIPPEL, F.A. CECERE, *Rheumatoid arthritis and pregnancy.* *Rheumatic diseases Clinics of North America* 1989; 15: 213-329.
 61. D. KAPLN, *Fetal wastage in patients with rheumatoid arthritis.* *Journal Rheumatology* 1986; 13: 857-877.
 62. I. MINIATI, S. GUIDUCCI, F. MECACCI, G. MELLO, M. MATUCCI-CERINIC, *Pregnancy in Systemic sclerosis.* *Rheumatology* 2008; 47: iii16-iii18.
 63. V.D. STEEN, C. CONTE, N. DAY, et al. *Pregnancy in women with systemic sclerosis.* *Arthritis Rheum* 1989; 32: 151-157.
 64. V.D. STEEN, *Pregnancy in women with systemic sclerosis.* *Obstet Gynecol* 1999; 94: 15-20.
 65. V.D. STEEN, T.A. MEDSGER, *Fertil and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis.* *Arthritis Rheum* 1999; 42: 763-768.
 66. R.F. BURROWS, E.A. BURRIWS, *Assessing the teratogenic potential of angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy.* *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 306-311.
 67. V.D. STEEN, M. BRODEUR, C. CONTE, *Prospective pregnancy study in women with systemic sclerosis.* *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39: 5151.
 68. V.D. STENN, *Pregnancy in sclerodermia.* *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 345-358.
 69. R.I. Fox, *Sjogren Syndrome.* *Lancet* 2995; 366 (9482): 321-331.
 70. A. BRUCATO, M. FRASSI, F. FRANCESCHINI, R. CIMEZ, et al., *Risk of congenital complete heart block in newborn of mothers with anti Ro/SSA antibodies detected by women.* *Arthritis Rheum* 2001; 44(8): 1832-1835.
 71. C. GRAVA, A. RUFFATTI, O. MILANESI, M. FAVORO, et al., *Il blocco cardiaco congenito nella connettivite indifferenziata e nella sindrome di Sjogren primitiva.* *Reumatismo* 2005; 57(3): 180-186.
 72. P.A. GORDON, *Congenital heart block: clinical features and therapeutic approaches.* *Lupus* 2007; 16(8): 642-646.
 73. G.C. DI RENZO, P. DE DOMENICO, P. IACOBELLI, et al., *Management della minaccia di parto pretermine.* *Ginecologia ed Ostetricia.* Verduci editore 2005.

FIGURE



- Lunghezza cervice (4)
- Lunghezza (2),
ampiezza (1),
% del funneling (2/4)
- Lunghezza cervice
residua (3)
- Funneling in
condizioni dinamiche

Figura 1. I Principali parametri ecografici da considerare durante l'ecografia transvaginale in gravidanza



Figura 2. Misurazione lunghezza cervicale.



Figura 3. Raccorciamento della cervice uterina



Figura 4: Funneling: allargamento imbutiforme dell'orifizio interno della cervice



Figura 5. Misurazione della lunghezza cervicale residua

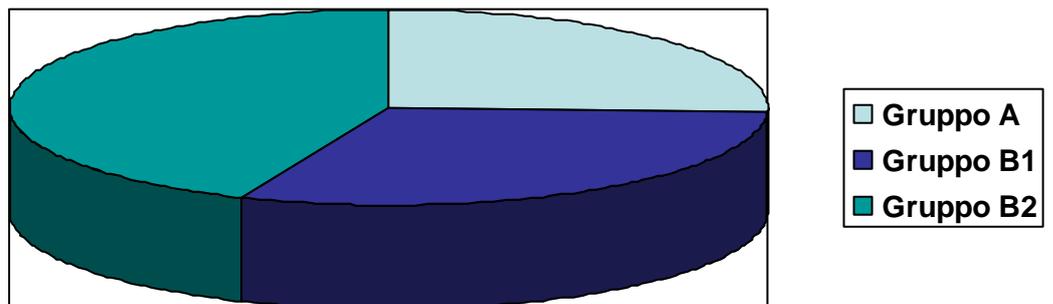


Figura 6. Rappresentazione grafica dei gruppi di studio. Gruppo A: un solo ciclo di terapia, mancanza di indicazione alla ripetizione; Gruppo B1: un solo ciclo di terapia , indicazione alla ripetizione; Gruppo B2: due cicli di terapia, indicazione alla ripetizione

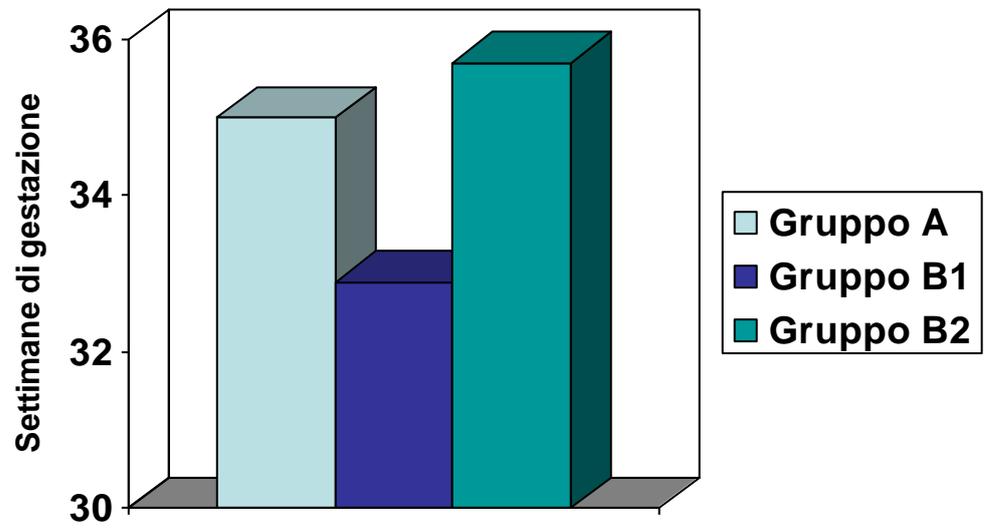


Figura 7. Rappresentazione grafica dell'epoca gestazionale al parto espressa in settimane per ogni gruppo di studio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization WHO: recommended definition, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977; 56:247-253.
- 2) Villar J, Ezcurra EJ, Gurtner De La Fuente V, Campodonica I: Preterm delivery syndrome: the unmet need. In *New perspective for the effective treatment of preterm labour-an international Consensus*. Keirse MJ (Ed.), Research and Clinical forums, Wells Medical Turnbridge Wellsm UK, 1994; 16:9-38.
- 3) Jacson R, Gibson K, Wu Y, Croughan M. Perinatal outcomes in singeltons following in vitro fertilization: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 2004, 103:551-63.
- 4) López Bernal A e coll. Preterm labour. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14:133-153.
- 5) Goldenberg R. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:1020-1037.
- 6) Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaidis KH. *Preterm delivery: incidence and complications, causes and prevention.* Parthenon Publishing 1996.
- 7) Phibbs C.S., Baker L.C., caughey A.B., Danielsen B, Schmitt S., Phibbs R.H. Level nad volume of neonatal Intensive Care and Mortality in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2165-75
- 8) Husslein P. The importance of oxytocin and prostaglandins to the mechanism of labour in humans. : *Wein Klin Wochenschr Siuppl.* 1984;155:1-32
- 9) Egater CH, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. *Bailliers Clin Obstet Gynecol:* 6(4):755-769, Dec 1992.
- 10) Wei Yuan and Andres Lopez B. Cyclic AMP signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007, 7 (Suppl I):S 10. 15).
- 11) Bokstrom H, Brannstrom M, Alexandersson M, et al. Leukocyte subpopulations in the humann uterine cervical stroma at early and term pregnancy.
- 12) American College of Obstetricians and Gynecologists 1997.

- 13) Davari Tanha F, Sadari F, Eftekhar Z, Kaveh M, Mood N. Predicting the risk of preterm labor by second trimester measurement of maternal alpha-fetoprotein levels and risk factor scoring system. Medical Journal of the Islamic republic of Iran 2005;Vol 19 No 2, 127-130.
- 14) Leitich H.: “*Secondary predictors of preterm labor*”. BJOG, 2005 Mar; 112 Suppl 1: 48-50.
- 15) Iams JD, Johnson FF, Sonek J, et al. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1097-106
- 16) Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1994, 171:956-64
- 17) Brieger GM, Hong Ning X, Dawkins RR, et al. Transvaginal sonographic assessment of cervical dynamics during the third trimester of normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76:118-22
- 18) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334:567-72
- 19) Williams M, Iams JD. Cervical Length measurement and Cervical Cerclage to prevent Preterm Birth. Clin Obstet Gynecol 2004; 47:775-83
- 20) Iams J e coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med. 1996; 334:567-572.
- 21) Conoscenti G e coll. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? Ultrasound Obstet Gynecol. 2003; 21:128-134.
- 22) Burger M e coll. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997; 9:188-193.

- 23) Berghella V e coll. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:863-869.
- 24) Heath V e coll. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12:312-317.
- 25) Tsoi E e coll. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:353-356.
- 26) Gomez R e coll. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:350-359.
- 27) Iams JD, Paraskos J, Landon MB, et al. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84:40-6
- 28) Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171:956-64
- 29) Gomez R, Romero R, Medina L, et al. Cervical fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:350-9
- 30) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal medicine Unit Net-work. *N Engl J Med* 1996; 334:567-72
- 31) Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92:902-7
- 32) Heath VC, Southall TR, Souka AP, et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:304-11
- 33) Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Review, The Cochrane Library, Issue 1, 2003.* Oxford: Update software.

- 34) Crowely PA. Antenatal corticosteroids therapy: a metanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322
- 35) Di Renzo GC, De Domenico P, Iacobelli P, et al. Management della minaccia di parto pretermine. *Ginecologia ed Ostetricia*. Verduci editore 2005.
- 36) Giles W e coll. Preterm labour. The present and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21:857-68.
- 37) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic drugs for women in preterm labour. No. 1(B). October 2002.
- 38) Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG*. 2005; 112 (Suppl 1):118-21.
- 39) Crowther C e coll. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002
- 40) King J e coll. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005
- 41) Räsänen J e coll. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173:20-5.
- 42) Guida all'uso dei farmaci 5. AIFA Agenzia Italiana del Fármaco Ed. Elsevier Masson. 2008.
- 43) King J e coll. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
- 44) Gaunekar N e coll. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
- 45) Caritis SN, Venkataramanan R, Darby MJ, et al. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for changes in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 429
- 46) Evidence Report/ Technology Assessment No18. Managemnet of preterm labor. AHRQ Publication No 01-E021, October 2000.

- 47) Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-antagonist maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:313
- 48) Duckitt K e coll. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002.
- 49) Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, et al. Double-blind, randomised, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *AM J Obstet Gynecol* 2000; 182:1191
- 50) GC Di Renzo, A Rosati, L Burnelli, et al. Long term use of atosiban versus ritodrine in the management of threatened early preterm labor. Abstract SGI, Siena, 2005
- 51) Valenzuela GJ, Craiq J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1304-6.
- 52) Locci M, Nazzaro G, Merenda A, Pisaturo ML, Laviscio P, Poppiti R, Miranda M, Stile A, De Placido G. Atosiban vs ritodrine used prophylactically with cerclage in ICSI pregnancies to prevent pre-term birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan. *J of Obstet Gynecol*, 2006;26(5):396-401.
- 53) DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. Valenzuela G., Creasy G.W. et al.: Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 30:697-705, 2007.
- 54) ACOG practice bulletin. Cervical insufficiency. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:81-9.
- 55) Higgins SP, Kornman LH, Bell RJ, Brennecke SP. Cervical surveillance as an alternative to elective cervical cerclage for pregnancy management of suspected cervical incompetence. *Obstet Gynecol* 2004; 44: 228-32.
- 56) Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patientlevel data. *Obstet Gynecol* 2005 Jun; 106: 181-9.

- 57) Harger JH. Cerclage and cervical insufficiency: an evidence based analysis. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1313-27
- 58) Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Supulveda W, Nicolaides KH. The Hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997;104:1203-7.
- 59) Jewell SE, Yip R: Increasing trends in pleural births in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85:229-232.
- 60) Sperling L., Kiil C, Larsen U, et al. How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:138-144.
- 61) Conde Agudelo A., Romero R., Hassan S. et al. “ Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis”. *Am Journal Obstet Gynecol*, 2010.
- 62) Berghella V., Baxter JK, et al, “Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery (Review)”; *Cochrane Library*, Issue 4, 2009.
- 63) Nathan S. Fox et al., “Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies using the change in cervical length over time”; *Am Journal Obstet Gynecol*, 2010.
- 64) Nathan S. Fox et al., “ Association between second-trimester cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies”; *J Ultrasound Medicine*, 2010.
- 65) GC Di Renzo, A Rosati, L Burnelli, et al. Long term use of atosiban versus ritodrine in the management of threatened early preterm labor. *Abstract SGI, Siena*, 2005
- 66) Verstraelen H., Goetgeluk S., Verstraelen S., et al. “Preterm birth twins after subfertility treatment: population based cohort study”. *BMJ* Nov 12 2005;331 (7526):1173.
- 67) Romero R e coll. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006; 113 (Suppl. 3):17-42.
- 68) Goldenberg R e coll. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am Public Health*. 1998; 88:233-238.

- 69) Paladini D, Martinelli P. L'aborto del secondo trimestre. In: L'aborto spontaneo; Pacini Ed S.p.a. 2002; 6:61-6
- 70) Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:687-704
- 71) 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.
- 72) Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage: A review. *International Journal of Surgery*. 2007, 5:205-209.
- 73) Berghella V., Odibo A.O., Tolosa J.E.: Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*; 191(4): 1311-1317, Oct 2005.
- 74) Roman A.S., Rebarber A., Pereira L., Sfakianaki A.K., Mulholland J., Berghella V.: The efficacy of sonographically indicated cerclage in multiple gestation. *J Ultrasound Med*; 24(6):763-768, Jun 2005.
- 75) Gyamfi C., Lerner V., Holzman I., Stone J.L.: Routine cervical length in twins and perinatal outcomes. *Am J perinatol*; 24(1):65-69, 2007.
- 76) Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage may not help. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185:1098-105
- 77) Althusius SM, Decker GA, Hummel P, et al. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1106-12
- 78) To MS, Alfiveric Z, Heath CF, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 363:1849-53
- 79) Berghella V, Seibel SJ. Contemporary use of cervical cerclage. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; 50: 468-77.

- 80) Berghella V., Keeler S.M., et al “ Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis”. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 468–473.
- 81) Eskandar M., Shafiq H., Almushait M.A., et al. “ Cervical cerclage for prevention of preterm birth in women twin pregnancy”. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007: 99, 110-112.
- 82) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. “Cervical Ceclage”. Green-top Guideline No.60; May 2011.
- 83) Colombo DF, Iams JD: “Cervical length and preterm labor”. *Clin Obstet Gynecol*, Dec 2000, 43 (4): 735-45.
- 84) Celik E., To M., Gajewska K., Smith G.C.S., Nicolaides H. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:549-554.
- 85) To M., Fonseca E., Molina F., Cacho A., Nicolaides H.: Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*, 194, 1360-1365, 2006.
- 86) Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L e coll: Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162: 991, 1990.
- 87) Sperling L., Kiil C, Larsen U, et al. How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:138-144.
- 88) Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thunnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1047-53.
- 89)Imseis HM, Albert TA, Iams JD,. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1149-1155.
- 90) Guzman ER, Walters C, O’Reilly-Green C, Kinzler WL, et al. Use of cervical ultrasonography in the prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1103-1107.

- 91) Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J and Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:561-566.
- 92) Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Bach D, et al. How identify twin at low risk of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet and Gynecol* 2005; 26 (2): 138-44.
- 93) Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaidis KH. Cervical Length at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999;94:450-454.
- 94) Rouse DJ, Skopec GS, Zlatnik FJ. Fundal Height as a predictor of preterm twin delivery. *Obstet Gynecol* 1993;81:211-214.
- 95) Melin P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:577-600.
- 96) P. Turton et al., "A short review of twin pregnancy and how oxytocin receptor expression may differ in multiple pregnancy"; *EJOG*, 2009
- 97) Elder MG, DScMD, FRCS, FRCOG. New perspectives for the effective treatment of preterm labour- an international consensus. *Research and clinical forums* Vol 16 No 3.
- 98) Locci M., Nazzaro G., Pisaturo M.L., Poppiti R., Miranda M., Merenda A., Iazzetta R., De Placido G.; "Malattie autoimmuni e gravidanza". *Malattie autoimmuni in gravidanza*. E.L.I. Medica 2010.
- 99) Emmanuel A. Anum, Lori D. Hill, Arti Pandya, and Jerome F. Strauss, III *Connective Tissue and Related Disorders and Preterm Birth: Clues to Genes Contributing to Prematurity Placenta*. Author manuscript; available in PMC March 2010
- 100) Anne M. Lynch, Ronald S. Gibbs, James R. Murphy, Tim Byers, Margaret C. Neville, Patricia C. Giclas, Jane E. Salmon, Trisha M Van Hecke, And V. Michael Holers *Complement activation fragment bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth* *Am J Obstet Gynecol*. Author manuscript; available in PMC October 2009.

- 101) R Romero, et al. National Institute of Child Health and Human - Development in Rockville DNA Variants of Maternal and Fetal Genes May Be Linked to Preterm Birth Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) 30th Annual Meeting: The Pregnancy Meeting. Abstract 14. Presented February 4, 2010.
- 102) Waranuch Pitiphat, Matthew W. Gillman, Kaumudi J. Joshipura, Paige L. Williams, Chester W. Douglass, and Janet W. Rich-Edwards Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery *Am J Epidemiol*. Author manuscript; available in PMC 2007 September 27.
- 103) Vogel I, Thorsen p, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery, review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:516-525.
- 104) Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, Paraskevas LR, Tuomala RE, Norwitz ER, Onderdonk AB. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1191-7.
- 105) Cockle, Gopichandran N, Walker J, Levene M, Orsi N. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in preterm perinatal complications. *Reproductive sciences* 2007, 14: 629-645.
- 106) Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gomez R, Yoon BH, Edwin S, Mazor M, Maymon E, Berry S. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Nov;187(5):1125-30.