

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
“RIPRODUZIONE, SVILUPPO ED ACCRESCIMENTO DELL’UOMO”
XXV CICLO



Direttore: Prof. Claudio Pignata
Tutor: Prof.ssa Mariavittoria Locci

TESI DI DOTTORATO

**“L’impatto delle nuove tecnologie ecografiche nella Medicina
Materno-Fetale ed in Ginecologia”**

Dottoranda: Dott.ssa Miranda Marilena
(Anni Accademici 2010/2013)

INDICE

Abstract	pag. 5
Introduzione	
- L'ecografia transvaginale e ruolo della proteomica nel parto pretermine	pag. 7
• In pazienti <u>sintomatiche</u>	
• In pazienti <u>asintomatiche</u>	
- L'ecocardiografia fetale e patologia autoimmune	pag. 17
- Ecografia transvaginale in ginecologia:	
• Nuove tecnologie ecografiche nella valutazione delle malformazioni uterine	pag. 20
• La tecnologia ultrasonografica nella diagnosi dei Sarcomi dello Stroma Endometriale	pag. 36

I Linea di ricerca

Parto pretermine ed infiammazione in pazienti sintomatiche.

Validazione di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche

Scopo della ricerca pag. 38

Risultati I linea di ricerca: pag. 41

“Atosiban nel parto pretermine: effetti su IL-6 cervico-vaginale e cervicometria”

“Ripetizione del trattamento con Atosiban nelle gravidanze gemellari. Nostra esperienza”

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

II Linea di ricerca

Parto pretermine ed infiammazione in pazienti asintomatiche.

Validazione di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche

Scopo della ricerca pag. 46

Risultati II linea di ricerca: pag. 48

“Vaginal Lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for preterm labor for shortened cervix. Cervical length and Interleukin-6 changes”

III Linea di ricerca

L’ecocardiografia nel follow-up dei feti di pazienti affette da patologia autoimmune

Scopo della ricerca pag. 54

Risultati III linea di ricerca: pag. 55

“Follow-up ecocardiografico fetale nel management dei feti a rischio di blocco cardiaco congenito (BAV) associato a positività auto anticorpale SSA (Ro), SSB(La)”

“Tecnica “dual Doppler” nella rilevazione dell’intervallo P-R nei feti a rischio di blocco cardiaco congenito atrio-ventricolare”.

“Patologia autoimmune e gravidanza”

“Patologia autoimmune e rischio cardiaco fetale”

IV Linea di ricerca

Nuove tecnologie ecografiche nella valutazione delle malformazioni uterine

Scopo della ricerca pag. 99

Risultati IV linea di ricerca: pag. 103

“*Differentiating between septate and bicornuate uterus. Bi-dimensional and three-dimensional power Doppler findings*”

V Linea di ricerca

La tecnologia ultrasonografica nella diagnosi dei Sarcomi dello
Stroma Endometriale

Scopo della ricerca pag. 104

Risultati IV linea di ricerca: pag. 106

“Cystic variant of Endometrial Stromal Sarcoma: Report of two cases”.

“Patologia maligna del miometrio”

Discussione pag. 123

Bibliografia pag. 127

Abstract

The impact of new sonographic technologies in Feto-Maternal Medicine and Gynaecology

The history of ultrasound as a diagnostic imaging technique belongs to the second half of the twentieth century, but its earlier beginnings may be traced back to the first description of the properties of sound and ultrasound.

Ultrasound was utilized in the obstetric and gynaecologic practice for therapeutic purposes before the potential for diagnosis was considered.

Recent studies have evaluated the role of cervical length measured by transvaginal ultrasonography in predicting preterm birth in asymptomatic low-risk women as well as in those presenting with threatened preterm labor (symptomatic high risk women).

Women with autoimmune diseases are at risk of having pregnancies complicated by congenital heart block. Development of heart block in the fetus occurs during gestational week 18-24, and is related to the presence of Ro/SSA-autoantibodies in the maternal circulation. However, to discover the block at an early stage or while it is developing, weekly fetal echocardiographic assessment of the fetal heart needs to be performed in these fetuses at risk.

In particular, a novel Doppler method was assessed to measure fetal P-R interval by means of a double-gated Doppler sample volume in anti-SSA/Ro positive women at 24-26 weeks of gestation.

Over the past decade advances in Radiological Technology with subsequent introduction of imaging

modalities changed the gynaecologic evaluation of female pelvis. Gynaecologic ultrasound was first used by Donald Etal in 1958 in diagnosis of abdominal masses and increased experience resulted in wide spread use of this technique as a diagnostic and surgical tool in gynaecologic practice.

In the past, the uterus only could be clinically evaluated by means of a physical examination. Several methods have been introduced for gynecological evaluation. Undoubtedly, ultrasound is the method that has brought the greatest contribution as non-invasive method for evaluation of the uterus and its attachments, initially as a

two-dimensional (2D) modality with an abdominal approach , and later with a transvaginal approach .

Most recently, ultrasonography has been added of the three-dimensional (3D) processing in both modalities — the multiplanar and the volumetric ones.

New diagnostic methods have been introduced, and ultrasound has consolidated its position as an invaluable tool to complement the clinical rationale. Its role in the evaluation of uterine malformations is already defined and will be more and more consolidated with the utilization of the 3D technique. Therefore, a differential and accurate diagnosis of “double uterus or endometrial cavity” is possible with this technique.

Malignant neoplasms of the myometrium are infrequent but with high malignancy, constituting 0.5-1% of all cancers of the female genital tract and 2-6% of the uterus. The use of transvaginal ultrasound has deeply changed the imaging of the physiological and pathological myometrium since the use of high frequency probes placed closer to the target organ. The integrated use of color Doppler and pulsed Doppler provided the opportunity to study uterine hemodynamics improving the information obtained by two-dimensional ultrasound.

INTRODUZIONE

- Ruolo dell'ecografia transvaginale e della proteomica nel parto pretermine

Il parto pretermine complica il 3% delle gravidanze prima della 34° settimana di gestazione ed il 12.8% delle gravidanze prima della 37° settimana di gestazione.

Tali dimensioni spiegano da sole perché tale patologia rappresenti, da sola, la principale causa di morbidità e mortalità perinatale e neonatale nei paesi sviluppati contribuendo al 60-80 % di tutte le morti neonatali, se si escludono le malformazioni congenite. Si stima che ogni anno, nel mondo, nascano 13 milioni di bambini pretermine e, sebbene il 90% circa di tutte queste nascite si verifica nei paesi in via di sviluppo, i paesi sviluppati non sono esenti da questo problema. E' nota la correlazione inversa esistente tra le settimane al parto e la morbidità-mortalità neonatale. La sopravvivenza al parto è inferiore al 5% prima della 23[^] settimana raggiungendo il 95% dopo la 32[^] settimana. Parimenti, la morbidità decresce dal 60% per i nati prima della 23[^] settimana a meno del 5% dopo la 32[^] settimana. Nelle gravidanze gemellari, tale problematica riveste un ruolo ancor più importante: infatti, nelle gravidanze singole, la percentuale di parto prima della 32[^] settimana è dell'1-2% mentre è pari al 5-10% nelle gravidanze gemellari.

L'epidemiologia nosologica del problema obbliga, quindi, ad adottare misure terapeutiche appropriate e, innanzitutto, strategie di prevenzione sempre più mirate. Tuttavia, i risultati sin qui ottenuti, non rendono giustizia all'intenso lavoro svolto dai ricercatori negli ultimi decenni: l'incidenza del parto pretermine ed il tasso di prematurità rimane sostanzialmente invariata negli ultimi 40 anni. E' verosimile che la causa di tale insuccesso risieda nella disomogeneità dei comportamenti preventivi,

dei protocolli terapeutici e nei metodi di individuazione e valutazione dei fattori di rischio.

In Europa l'incidenza complessiva è circa il 6 % : circa il 95% di tali casi è sottoposto a cure ospedaliere specialistiche, ed è potenzialmente trattabile. Questo principio è applicabile però solo a pazienti che si trovino in uno stadio precoce del travaglio, escludendo quindi dal trattamento il 10% di pazienti che afferiscono ai centri di riferimento in uno stadio avanzato del travaglio; vi è inoltre un ulteriore 50% di pazienti che non può essere sottoposto a terapia tocolitica o per presenza di rottura delle membrane dopo la 32^a settimana di gestazione – ma ciò è controverso e per taluni aspetti discutibile - o per un'età gestazionale superiore alle 35 settimane. A tale epoca, infatti, secondo alcuni autori i progressi della medicina neonatale rendono meno rischioso il parto pretermine rispetto al prosieguo della gestazione. Tuttavia, ritardare la nascita pretermine significa non solo diminuire i riflessi psicologici e sociali correlati al problema, ma anche ridurre i costi economici derivanti da cure neonatali intensive e protratte nel tempo.

Il “costo” di una nascita pretermine deve essere valutato sia in un contesto psico-sociale sia in ambito prettamente economico; bisogna tener presente, infatti, le forti ripercussioni che un parto pretermine può avere sia sul bambino, con l'insorgenza di difficoltà di apprendimento o invalidità, sia sui genitori nei quali queste complicanze causano stress emotivi molto forti e disagi spesso a lungo termine.

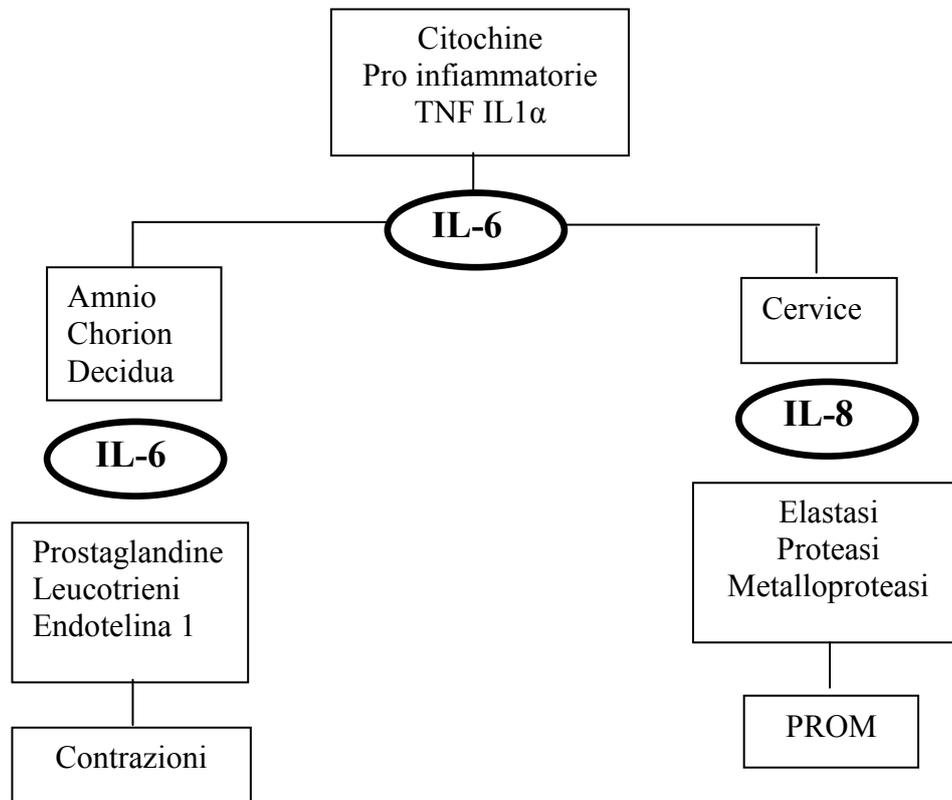
Sebbene siano stati identificati numerosi fattori di rischio, quali l'etnia, l'età, il body mass index, il fumo di sigaretta, l'abuso di droghe, e la storia ostetrica, non è ancora stata raggiunta la piena comprensione degli eventi che inducono al parto pretermine spontaneo.

Un meccanismo preciso ed univoco, alla base del parto pretermine, non può essere stabilito nella maggioranza dei casi; sempre più fattori di rischio sembrano però interagire tra loro. Un elemento comune è l'infiammazione a livello dell' interfaccia materno-fetale. Tra tutte le cause di parto a termine e pretermine, infatti, l'infezione

intrauterina è una delle condizioni più frequenti ed i meccanismi patogenetici sono relativi alla attivazione del sistema immunitario cellulo-mediato.

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

Le PG sono prodotte dalla decidua e dalle membrane amniocoriali ed 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 $\text{PGF2}\alpha$, che stimola le contrazioni uterine, e la PGE2 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, pertanto, rappresenta uno degli ormoni chiave nella stimolazione della contrattilità uterina durante il parto a termine e pretermine. Il recettore dell'ossitocina (OTR) è positivamente regolato dai mediatori infiammatori che vengono prodotti durante il parto. L' *OTR promoter* contiene siti di legame per fattori di trascrizione quali CCAAT/ enhancer binding protein (C / EBP) e il fattore nucleare B (NF-B). Questi fattori di trascrizione sono attivati dalle citochine proinfiammatorie, in particolare l' interleuchina (IL)-1b e l'IL-6, la cui espressione aumenta durante il parto. Recenti studi di associazione genetica per parto pretermine hanno dimostrato un'associazione con un polimorfismo del singolo nucleotide (SNP) nella regione promoter del gene IL-6 (rs1800795; C-174G) che possono influire sulla concentrazione di IL-6, in risposta a stimoli stressanti. Il C-174G polimorfismo (G

allele) diminuisce l'attività del promotore e la (G/G) omozigote associa ad un aumentato rischio di parto pretermine.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato, inoltre, che il parto pretermine sia influenzato da fattori genetici. È per questo motivo che l'IL-6 è considerata un "marker" di alto rischio per il parto pretermine, in particolare in quelle donne nate da parto pretermine o con un' anamnesi positiva per pregressi parti pretermine o con sorelle con precedenti parti pretermine.

L' aumento della concentrazione di interleuchina-6 (IL-6) nel fluido cervicale e nel liquido amniotico, inoltre, si associa al parto pretermine a prescindere della presenza di infezioni.

Nel 60% dei casi il parto pretermine è legato alla presenza di infiammazione e, nel 40%-50% dei casi, è associato ad infezione. Pertanto, è stato ipotizzato che la risposta infiammatoria all'infezione (es. citochine e metalloproteasi della matrice) in alcune donne, aumenta il rischio di parto pretermine rispetto ad altre e che la differente risposta è dovuto ad una diversa predisposizione genetica.

L'infiammazione ha un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi del tessuto. In realtà, una deregolamentazione del network delle citochine può portare ad un esito negativo della gravidanza tra cui l'aborto spontaneo, il parto pretermine, la preeclampsia, ed il ritardo di crescita intrauterino. 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). I linfociti T (CD4) svolgono un ruolo chiave nella regolazione la risposta immunitaria, producendo citochine: (1) le cellule Th1 producono principalmente IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-g, e fattore di necrosi tumorale (TNF α) e promuovono la risposta cellulo-mediata; le cellule Th2 sono la fonte di IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, ed il fattore stimolante le colonie di

granulociti-macrofagi (GM-CSF) e sono impegnate principalmente nella regolazione della risposta umorale. Le cellule T producono citochine locali, ma anche importanti siti di produzione di citochine Th2 sembrano essere presenti anche nei tessuti placentari, nei tessuti deciduali, in particolare nel trofoblasto. 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.

Challis in uno studio del 2009 descrive in maniera minuziosa le funzioni delle singole citokine pro infiammatorie nei diversi processi che sottendono il parto sia a termine che pretermine, in particolare sottolinea l'importanza dell'IL-6 nell'upregulation dei recettori per l'ossitocina a livello delle cellule miometriali. Tali dati confermano il ruolo patogenetico sempre più importante delle infezioni del tratto genitale nel meccanismo d'insorgenza del fenomeno; i batteri determinerebbero un aumento delle prostaglandine sia direttamente attraverso l'acido arachidonico, o per azione delle endotossine sulle membrane amnio coriali, sia indirettamente attraverso la presenza di citochine pro infiammatorie prodotte dall'attivazione dei macrofagi.

E' evidente che, considerata l'ampiezza del fenomeno, strategie di prevenzione del parto pretermine diventino sempre più fondamentali. Tuttavia, malgrado i notevoli miglioramenti in campo neonatologico ed in campo ostetrico, con la tocolisi e con la sempre migliore comprensione delle problematiche etiopatogenetiche, non si è riusciti ad ottenere una riduzione sensibile dell'incidenza del parto pretermine.

Negli ultimi anni la ricerca epidemiologica, biologica e clinica ha fatto segnare straordinari passi in avanti nella comprensione del parto pretermine. Per prevenire o ridurre la mortalità e la morbilità perinatale, è di fondamentale importanza la diagnosi corretta di minaccia di parto pretermine, in modo da consentire di: 1) selezionare le gravide con età gestazionale < 34 settimane per le quali è opportuna una terapia

tocolitica che ritardi il parto di almeno 24-48 ore per l'induzione della maturità polmonare fetale e l'eventuale "trasferimento in utero" ad un punto nascita con un centro di terapia intensiva neonatale; 2) selezionare i casi in cui il parto è indicato e programmare una adeguata assistenza perinatale; 3) evitare terapie inutili o pericolose, ricoveri ospedalieri e/o riposo a gestanti che non sono a reale rischio di parto pretermine con notevole riduzione dei costi. La diagnosi di minaccia di parto pretermine non è facile in quanto, basandoci solamente sui sintomi e sulla valutazione clinica è spesso impossibile distinguere precocemente il vero dal falso travaglio e/o identificarne i motivi scatenanti. 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.

La diagnosi del travaglio pretermine è data dalla dimostrazione di due elementi coesistenti: attività contrattile uterina persistente e modificazioni cervicali. Tali elementi costituiscono tuttavia una identificazione tardiva che potrebbe vanificare l'intervento terapeutico. 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 cervicale. 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. Importante quindi la determinazione ecografica della lunghezza cervicale, per la prevenzione del parto pretermine in pazienti ad alto rischio.

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. Numerosi studi sono stati condotti nel corso degli anni per definire il ruolo della lunghezza della cervice nella predizione del parto pretermine. L'ecografia transvaginale nella valutazione della lunghezza cervicale può essere utilizzata a scopo diagnostico in due condizioni cliniche differenti:

- **Pazienti sintomatiche** così definite quando le gestanti presentano o riferiscono attività contrattile ed in cui si rende necessario una diagnostica differenziale tra l'inizio di un parto pretermine che necessita di terapia ed eventuale ospedalizzazione, e la presenza di una fisiologica attività contrattile o altre patologie che possono mimare l'attività contrattile. Si è dimostrato che la presenza di una cervice corta (inferiore ai 20 mm) indipendentemente dalla presenza di funneling è in grado di identificare la popolazione a rischio di parto pretermine con una sensibilità tra il 60 e il 90%;
- **Pazienti asintomatiche**. In questo caso il test si applica come screening, quindi su tutta la popolazione, con una o più misurazioni della cervice. Questa viene in genere eseguita in corrispondenza con l'ecografia del secondo trimestre (20-22 settimane) ed una cervice corta (inferiore a 20 mm) si associa ad un successivo parto pretermine con una sensibilità tra il 30 ed il 60%. È interessante notare come esista una correlazione diretta tra la lunghezza della cervice e la probabilità di parto pretermine per cui una gestante asintomatica con una cervice inferiore a 25 mm ha un rischio di partorire prima della 32° settimana aumentato di 2 volte, se compresa tra 10 e 20 mm di 4 volte, mentre se è tra 30 e 40 mm il rischio è dimezzato. Utilizzando questa metodica è quindi possibile selezionare i casi a rischio su cui concentrare gli sforzi per la prevenzione del parto pretermine.

Limite della misurazione della cervice e del dosaggio della fibronectina fetale è quello di non essere in grado di identificare la causa del parto pretermine. È infatti estremamente importante identificare tra le pazienti con minaccia di parto pretermine quelle in cui l'agente eziologico è di tipo infettivo. Questo sottogruppo è quello caratterizzato dalla prognosi peggiore in quanto è quello che risponde meno alla terapia tocolitica ed è gravato dalla più alta morbosità materna e mortalità e morbosità perinatale. 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. Lo scopo secondario è di ridurre la mortalità e la morbilità perinatale legate alla severa prematurità. 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%.

La farmacogenomica rappresenta un'altra nuova disciplina in rapida evoluzione anche nel campo della prevenzione e del trattamento del parto pretermine. Poiché il parto pretermine è il risultato finale dell'azione di diverse eziologie, non c'è motivo per il quale un unico trattamento dovrebbe essere ottimale per tutte le donne. Sulla base di questi dati con la farmacogenomica si potrebbe individuare un profilo paziente-specifico e sviluppare un trattamento paziente-specifico.

Yakuwa in uno studio del 2007 ha esaminato gli effetti della lattoferrina umana ricombinante (rhLF) sul ripening cervicale in un modello animale di coniglio per chiarire il meccanismo d'azione della lattoferrina nella prevenzione del parto pretermine. La lattoferrina inibisce la produzione di citochine (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 mRNA) attraverso l'inibizione dell'endotossina batterica lipopolisaccaride (LPS) nelle cellule monocitiche interferendo con l'attivazione di NF- κ B (3 di lattoferrina). Il presente studio dimostra che la somministrazione vaginale di rhLF impedisce la maturazione del collo dell'utero, e suggerisce che questo può essere un meccanismo per la prevenire del parto pretermine.

La Lattoferrina (LF) è una glicoproteina appartenente alla famiglia della transferrina. Si trova in molti liquidi biologici come il latte, le lacrime, la saliva, le secrezioni vaginali, il fluido seminale, il liquido amniotico. E' considerata un importante componente del sistema di difesa dell'ospite contro le infezioni in quanto rappresenta una delle più potenti ed attive sostanze biologiche dotate di funzioni difensive naturali (definibili in senso lato "sostanze bioattive"). Alla LF sono state attribuite numerose azioni antiinfettive in vitro e su modelli animali, ed in questo la LF bovina sembra possedere identiche caratteristiche ed efficacia di quella umana, condividendone peraltro una elevata omologia strutturale (il 77%), nonché tutta la struttura del peptide a 11 aminoacidi sito in sede N-terminale, la lattoferricina, che si ritiene essere la parte attiva in senso antimicrobico della LF. I meccanismi con cui la LF esercita la propria azione antimicrobica sono sia di tipo diretto (effetto anticorpale contro componenti-target di membrana, lipopolisaccaride (LPS) per i Gram negativi, LTA per i Gram positivi, lipoproteine di membrana per i funghi), sia di tipo indiretto (chelazione del ferro). L'insieme di queste azioni, caratteristiche della LF, ed il fatto che la LF bovina ed umana siano sovrapponibili, hanno costituito il razionale per ipotizzare che la somministrata locale, endovaginale, possa sopprimere o quantomeno ridurre, la produzione di citochine pro-infiammatorie responsabili del ripening cervicale.

Tali dati suggeriscono, quindi, l'applicazione clinica di rhLF nella prevenzione del parto pretermine, attraverso la prevenzione della maturazione del collo dell'utero secondaria alla soppressione della produzione di citochine infiammatorie.

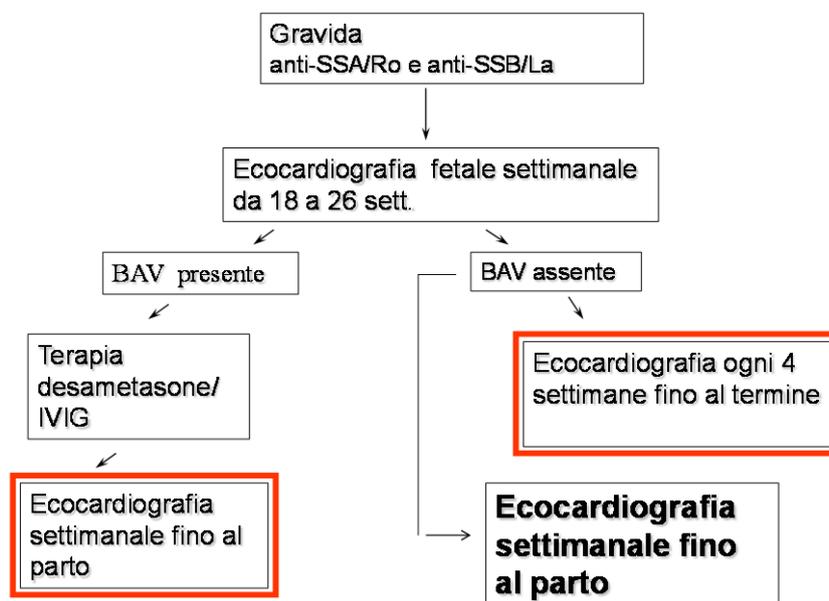
- L'ecocardiografia fetale e patologia autoimmune

Le malattie autoimmuni in gravidanza sono associate ad un aumentato rischio di anomalie della conduzione atrio-ventricolare cardiaca fetoneonatale. Il blocco cardiaco congenito, condizione potenzialmente letale, non associato a patologia malformativa cardiaca, è correlato al passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La tra la diciottesima e la ventiquattresima settimana di gestazione. La frequenza del blocco cardiaco congenito riportata in letteratura in gravide positive per anti-SSA/Ro e anti-SSB/La è del 2%. Il rischio sembra essere minore per le pazienti affette da Lupus eritematoso sistemico e più alto nelle pazienti con sindrome di Sjogren primitiva o con Connettivite indifferenziata o ancora in donne gravide asintomatiche ma con positività anticorpale. Il rischio di ricorrenza del blocco cardiaco atrioventricolare (BAV) congenito in presenza di germani affetti risulta essere del 15-20%. L'importanza della diagnosi prenatale del blocco cardiaco congenito è legata all'alto tasso di mortalità pari al 20%, ed all'altissimo tasso di morbilità, 60%. La morbilità è legata soprattutto alla possibile evoluzione dell'anomalia di conduzione verso un quadro di cardiomiopatia dilatativa. La maggior parte dei bambini necessita dell'impianto di un pacemaker alla nascita. La diagnosi prenatale, prima delle ventisei settimane di gestazione, di anomalie della conduzione in assenza di anomalie strutturali cardiache è predittiva in più dell'85% dei casi, indipendentemente dallo stato di salute materno, di presenza in circolo di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, pertanto la presenza di tali autoanticorpi è un marker per cardiomiopatia fetale Ig G mediata. Da un punto di vista classificativo si distinguono il blocco atrioventricolare congenito di I, II e III grado. Il BAV di I grado è caratterizzato da un ritardo della conduzione atrioventricolare conservando tuttavia la conduzione di tutti gli impulsi atriali ai ventricoli; è una condizione benigna ed è rara la sua evoluzione verso gradi maggiori di blocco. Il blocco cardiaco atrioventricolare di II grado consiste in una interruzione intermittente della conduzione degli impulsi atriali ai ventricoli; la prognosi è

determinata dalla sede del blocco e dalla coesistenza o meno della cardiomiopatia secondaria. La diagnosi in utero consente di effettuare anche un counseling appropriato con l'ausilio di un cardiologo pediatrico per la valutazione di un eventuale impianto di pacemaker alla nascita. E' bene sottolineare che tale blocco presenta un'elevata incidenza di progressione verso un BAV di III grado con un alto rischio di morte improvvisa. Nel BAV di III grado (o completo) nessun impulso atriale raggiunge i ventricoli; i ventricoli hanno una frequenza propria determinata da un segnapassi autonomo. Una frequenza cardiaca fetale inferiore a 55 bpm sembra essere associata ad una prognosi peggiore anche per possibile comparsa di idrope fetale. La valutazione ecografica dell'intervallo PR rilevante un prolungamento ($> 0,150$ sec) di quest'ultimo risulta essere diagnostico.

La tecnica ultrasonografica prevede la valutazione del tempo di conduzione atrioventricolare effettuando il campionamento del Doppler pulsato a livello del ventricolo sinistro, alla giunzione tra la parete ventricolare ed il lembo anteriore della valvola mitrale nel tratto di efflusso in una scansione 5 camere. Le nuove apparecchiature ecografiche dispongono anche di un sistema equipaggiato di "doppia" funzione Doppler: composto da due box di campionamento che possono essere posizionati su diversi target individuanti contemporaneamente quindi due differenti segnali Doppler; un volume campione Doppler viene posizionato a livello della valvola mitrale e un altro volume campione viene posizionato a livello della valvola aortica. L'intervallo di tempo tra l'apertura delle due valvole rappresenta l'intervallo PR. La modalità M mode, utile ed accurata nella misurazione delle frequenze cardiaca fetale può altresì consentire la valutazione della contrattilità cardiaca dando una valutazione prognostica dell'evoluitività del BAV verso un quadro di cardiomiopatia. L'ecocardiografia fetale monodimensionale mostra una diversa e più elevata frequenza delle contrazioni della parete atriale rispetto alla bassa frequenza di contrazione della parete ventricolare, ossia dimostra una dissociazione tra contrazione della parete atriale e movimento sistolico delle cuspidi valvolari. E' possibile misurare il tempo meccanico di conduzione AV dal profilo Doppler mitro-

aortico (normalmente 0.12 +/- 0.02 sec) e la funzione globale ventricolare sinistra. La diagnosi precoce del blocco cardiaco congenito può consentire di instaurare un trattamento farmacologico con steroidi che sembra inibire la progressione del blocco di I e II grado verso il blocco completo. La presenza di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La rappresenta pertanto un'indicazione all'esame ecocardiografico prenatale e al follow-up ecocardiografico al fine di rilevare un blocco cardiaco potenzialmente reversibile. Nelle gravide con positività autoanticorpale è necessario effettuare il monitoraggio con esame ecocardiografico fetale settimanale dalla diciottesima alla ventiseiesima settimana di gestazione e, successivamente ogni 4 settimane, della conduzione atrio-ventricolare e della funzione ventricolare. In uno studio prospettico in cui l'esame ecocardiografico prenatale è stato effettuato settimanalmente tra 18 e 24 settimane di gestazione in donne positive per Ro52 , le madri con livelli più elevati di anti-P200 presentavano feti con intervalli atrioventricolari significativamente più lunghi. L'esperienza del nostro gruppo sulle modalità di monitoraggio ecocardiografico di tali pazienti è riportata nella flow chart qui di seguito.



Ecografia transvaginale in ginecologia:

- Nuove tecnologie ecografiche nella valutazione delle malformazioni uterine

Le anomalie mülleriane rappresentano una causa importante, ma trattabile, di infertilità. La metroplastica isteroscopica appare oggi un trattamento semplice ed associato a bassa morbilità, atto a prevenire gravi complicanze ostetriche. Le pazienti infertili con anomalie mülleriane, infatti, annoverano una serie di patologie che vanno dall'abortività ripetuta nel primo trimestre, al ritardo di crescita intrauterina, al parto pretermine, alle presentazioni anomale, e, non ultima, alla ritenzione placentare. Di pari passo, con i progressi della chirurgia endoscopica, le recenti acquisizioni in termini di imaging ecografico transvaginale tridimensionale sembrano aprire nuovi sviluppi nello studio di tali patologie. Tradizionalmente, le malformazioni uterine venivano studiate con la tecnica dell'isterosarppingografia; tuttavia tale tecnica, oltre a rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti delle giovani pazienti, risultava insufficiente a caratterizzare la malformazione, per l'impossibilità di valutare i contorni esterni dell'utero. Difatti, in uno studio condotto da Petra Brown e coll., pubblicato nel 2005, su un totale di 705 isterosarppingografie, tale tecnica risultò insufficiente nella differenziazione tra utero setto ed utero bicorni. Gli Autori, pertanto, raccomandarono, a tal scopo, l'utilizzo dell'ecografia endovaginale e della tecnica tridimensionale nel protocollo diagnostico delle pazienti infertili. Negli ultimi dieci anni l'ecografia ha contribuito sia allo studio della prevalenza di tali anomalie, che ad una loro più precisa caratterizzazione.

Le malformazioni uterine (MU) sono frequenti anomalie congenite dell'apparato riproduttivo femminile. J. Byrne, nel 2000, su una popolazione non selezionata di 2065 donne, utilizzando l'esame ecografico, ha stimato una prevalenza di MU del 3,87 per 1000 donne; approssimativamente 1 ogni 250. Tuttavia, l'esatta incidenza di tali malformazioni non è costante: le anomalie mülleriane sono diagnosticate nel 3-4% della popolazione generale, nel 7-9% della popolazione infertile e nel 3-38% delle pazienti con abortività ripetuta. Sono patologie eterogenee, sia dal punto di vista

sintomatologico che dal punto di vista terapeutico, caratterizzate dall'arresto o dalla deviazione dello sviluppo dell'utero, singolarmente o associato ad alterazioni di sviluppo delle vie genitali (ovaie, tube, vagina). Generalmente la diagnosi delle malformazioni mulleriane avviene casualmente, nel corso di un esame ecografico di routine o più frequentemente nel corso dello screening per la sterilità femminile. Nella maggioranza dei casi, infatti, tali malformazioni sono asintomatiche o si manifestano con sintomi e segni aspecifici. Il ginecologo deve avere il sospetto diagnostico di una anomalia uterina quando si trova davanti ad una paziente con sintomi quali la sterilità, l'amenorrea primitiva, l'abortività ripetuta, la dismenorrea grave, la comparsa di crisi dolorose addominali. Inoltre, è stata dimostrata un'associazione tra sanguinamento uterino anomalo e malformazioni uterine in circa il 10% delle pazienti. Le malformazioni uterine rappresentano un capitolo fondamentale nell'ambito della infertilità data l'alta incidenza di presentazione in queste pazienti e l'impatto che possono avere sul loro stato riproduttivo. Non da ultimo, le anomalie uterine possono essere responsabili di alterazioni della regolare evoluzione della gravidanza. Esse possono compromettere lo sviluppo fetale ed il fisiologico espletamento del parto, determinando condizioni non fisiologiche che vanno dal ritardo di crescita intrauterino, al parto pretermine, alla presentazione anomala, alla ritenzione placentare. Le malformazioni uterine derivano da un difetto di fusione dei dotti di Müller sulla linea mediana o da un mancato o incompleto riassorbimento del setto che deriva dalla loro fusione. I primi abbozzi dell'apparato genitale compaiono precocemente nella vita embrionale ed il loro sviluppo è in intima connessione con l'embriogenesi dell'apparato urinario. L'utero deriva embriologicamente dal tratto intermedio dei canali di Muller. Tali strutture sono due condotti pari e simmetrici disposti lateralmente al canale di Wolff e originano, da ciascun lato, da una doccia dell'epitelio celomatico che decorre dall'estremità craniale del mesonefro alla cloaca. L'invaginazione dell'epitelio celomatico, dapprima è piena, e diviene cava man mano che si allunga. Dopo la sesta settimana di sviluppo embrionale, raggiunta l'estremità caudale del mesonefro, ogni condotto

paramesonefrico punta medialmente, incrociando sul davanti il condotto mesonefrico omolaterale, e si avvicina sulla linea mediana al condotto paramesonefrico del lato opposto. Dopo l' avvicinamento, i due condotti paramesonefrici discendono verso il basso e si connettono alla parete posteriore del seno urogenitale primitivo, nel quale, tuttavia, non si aprono. Dal terzo al quinto mese di gestazione i dotti paramesonefrici decorrono paralleli ed in tale circostanza, le due pareti mediali si accollano e si fondono insieme in direzione cefalica, costituendo un canale unitario denominato canale utero-vaginale, che include l'utero ed i quattro quinti cefalici della vagina. Il canale utero-vaginale, che in una prima fase è collegato (unito) alla parete posteriore del seno urogenitale, se ne allontana successivamente e sbocca all' esterno in corrispondenza del segmento più caudale del seno urogenitale definitivo. Al terzo mese di gestazione, il canale utero-vaginale formerà l'epitelio della mucosa uterina. Nel quarto mese la cavità uterina si inclina in avanti rispetto al tratto vaginale delineando in tal modo l'antiflessione dell'organo. Contemporaneamente compaiono le prime fibrocellule muscolari uterine (derivano dal mesenchima che avvolge i cordoni uro-genitali) disposte per ora in un unico strato circolare. All' inizio del quinto mese, compaiono le fibre longitudinali, che si estendono fino alla vagina. Sempre nel quinto mese, l'estremità inferiore dell'utero comincia a sporgere in vagina delineando la porzione intravaginale del collo e della portio. Inizialmente il canale utero-vaginale è separato in due emicavità dal setto risultante dalla fusione dei corni mülleriani. La regressione del setto avviene alla fine del terzo mese di gestazione ed è il risultato dell'apoptosi mediata dal gene BC12. L'assenza di tale gene, o la sua mancata espressione, causerebbero un'alterazione di tale processo. Dalla dodicesima settimana l'utero normoconformato assume la sua caratteristica configurazione.

Qualsiasi alterazione in tali processi evolutivi può compromettere la regolare anatomia uterina e determinare anomalie strutturali e funzionali dell'organo stesso. Le classificazioni delle anomalie mülleriane si basano classicamente sulla diagnosi di agenesia ed ipoplasia parziale di uno dei dotti paramesonefrici e sui difetti di fusione

verticale e laterale. Nel 1973 Musset e coll hanno fornito una distinzione basata su un criterio morfologico e sulla sede della malformazione. Nel 1979 Buttram e Gibson hanno proposto una classificazione in base alle conseguenze cliniche in termini di outcome ostetrico delle anomalie. Attualmente la classificazione più utilizzata per inquadrare i difetti uterini è quella dell'American Fertility Society del 1988, alla quale si rifanno le attuali casistiche ecografiche e laparoscopiche schematizzate nella **figura 1**. Tale classificazione distingue le malformazioni uterine in 7 classi, che si possono accompagnare a malformazioni a carico del tratto superiore della vagina. Le malformazioni dei dotti di Müller possono accompagnarsi anche ad anomalie del tratto urinario e si può, in generale, affermare che tanto più la malformazione uterina è complessa tanto più è frequente il riscontro di anomalie del tratto urinario.

- **Classe I:** raggruppa le agenesie o ipoplasie Mülleriane bilaterali. Comprende l'agenesia vaginale, l'agenesia del collo dell'utero, del fondo dell'utero, delle tube e la forma combinata caratterizzata da agenesia del corpo dell'utero che può presentarsi con 2 abbozzi rudimentali uterini separati comunicanti con 2 tube normosviluppate associata all'agenesia vaginale nota anche come Sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Queste malformazioni, per fortuna rare, compromettono in maniera importante la performance ostetrica della donna ed il loro trattamento, quando possibile, non è codificato e routinario.
- **Classe II:** rappresentata dall'utero unicorne che deriva da un'agenesia o ipoplasia di un dotto di Müller. L'utero unicorne può essere vero, cioè caratterizzato da una cavità uterina ridotta di volume in maniera più o meno importante, laterodeviata, e con un solo ostio tubarico. Più frequente è l'associazione del corno uterino normosviluppato ad un corno uterino ipoplasico che può presentare una cavità che a sua volta può essere in comunicazione con la cavità uterina principale. Queste malformazioni determinano una riduzione della performance ostetrica con aumentata incidenza di aborti e parti pretermine ed un tasso di nati vivi del 40%. La terapia chirurgica è indicata solo nel caso di emicorno uterino ipoplasico non comunicante

che può essere causa, alla comparsa dei primi flussi mestruali, di coliche addominali severe per la raccolta di sangue al suo interno (ematometra in emicorno uterino atresico non comunicante).

- **Classe III:** rappresentata dall'utero didelfo, cioè con 2 corni e 2 colli uterini, dovuto alla mancata fusione dei dotti di Müller sulla linea mediana, cui segue la formazione di due emiuteri con due cervici, completamente indipendenti tra loro. La performance ostetrica è simile a quella dell'utero unicorne con un'aumento del tasso di aborti, parto prematuro, presentazioni anomale e un tasso di nati vivi del 55%. Non esiste la possibilità di correggere chirurgicamente questa malformazione.
- **Classe IV:** rappresentata dall'utero bicorne-unicolle dovuto alla incompleta fusione dei dotti di Müller sulla linea mediana. Comporta anch'esso un'aumento del tasso di aborti spontanei, parti pretermine, anomalie della presentazione fetale ma rispetto alle altre classi di anomalie Mülleriane è quella che si associa alla migliore performance ostetrica.
- **Classe V:** rappresentata dall'utero setto. È un'anomalia dovuta al mancato o incompleto riassorbimento del setto uterino mediano derivante dalla fusione delle pareti dei dotti di Müller. Si distingue in 2 sottoclassi: utero setto totale se la sepimentazione divide tutta la cavità uterina e giunge fino alla cervice; utero setto parziale o subsetto quando la sepimentazione si estende in grado variabile all'interno della cavità uterina senza interessare la cervice. È la più comune anomalia uterina congenita con un'incidenza del 2-3% nella popolazione generale. Inoltre, tra tutte le anomalie dei dotti Mülleriani, è quella che si associa con il maggior tasso di complicanze ostetriche: aborto spontaneo del I e II trimestre, parto pretermine, anomalie della presentazione fetale, ritardo di crescita intrauterina del feto con aumento del tasso di tagli cesarei. L'incidenza di aborti è del 60-90% di tutte le gravidanze a seconda delle casistiche. Questo gruppo di malformazioni, fortunatamente sono anche le più facilmente correggibili con la chirurgia per via isteroscopica.

- **Classe VI:** rappresentata dall'utero arcuato, che è una forma lieve di utero bicorni, dal quale si differenzia perché non sembra essere associato a complicanze della gravidanza e pertanto non costituisce un'indicazione alla correzione chirurgica.
- **Classe VII:** rappresentata dalle anomalie associate all'esposizione a Dietilstilbestrolo (DES) durante lo sviluppo embrionario.

Da tale classificazione si evince che nella forma più estrema, l'utero è interamente bipartito (utero didelfo) mentre nella forma più lieve l'utero presenta una lieve insellatura del profilo fundico della cavità (utero arcuato). Tuttavia, le alterazioni dello sviluppo uterino più frequenti sembrano essere l'utero setto e l'utero bicorni, che rappresentano, rispettivamente, il 39% e l'11% delle malformazioni mulleriane. Nel 1988 uno studio internazionale, che includeva 22 studi osservazionali, condotto da Nahum GG su 573138 donne riportava come malformazioni più frequenti l'utero bicorni 39% e l'utero setto 34% (**tabella 1**).

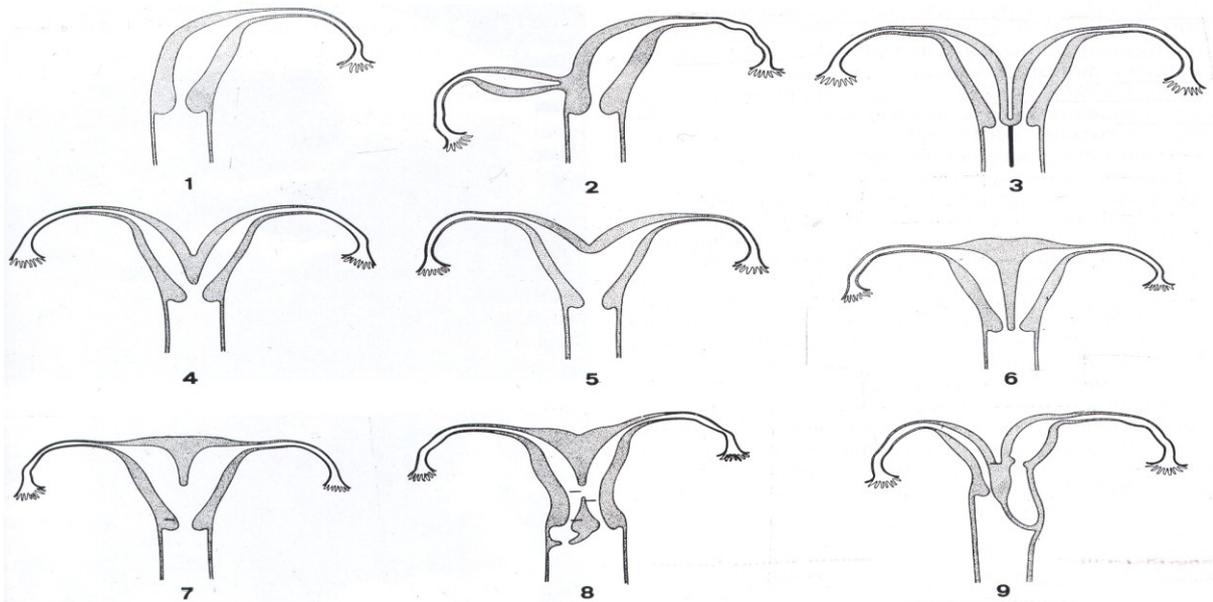


Fig. 1 Classificazione e descrizione delle malformazioni uterine secondo l'American Fertility Society

N = 573138

Prevalenza:

-1/201 (popolazione generale)

-1/594 (pazienti fertili)

-1/29 (pazienti infertili)

- Arcuate uterus 34%

- Bicornuate uterus 11%

- Didelphys uterus 5%

- Septate uterus 39%

- Unicornuate uterus 11%

Tabella 1 Distribuzione delle varie forme di malformazioni uterine, da Nahum GG, 1998 J Reprod Med, 43:877-87.

Studi più recenti che si basano su casistiche ecografiche riportano l'utero setto come l'anomalia mülleriana più diffusa (55%). Nell'esperienza del gruppo di Zagabria lo screening ecografico delle malformazioni uterine eseguito su una popolazione di 3850 pazienti infertili, ha riscontrato una prevalenza per l'utero setto del 77,1%. Nelle pazienti con tali anomalie la frequenza delle nascite pretermine va dal 9% al 33%, la sopravvivenza fetale dal 10% al 75%. Dopo metroplastica isteroscopica la frequenza di abortività spontanea scende dall'88% al 5,9%. Recentemente Patten e coll hanno sottolineato come i risultati della chirurgia endocavitaria sono sicuramente più brillanti nelle malformazioni della classe V (utero setto) rispetto ai difetti di fusione: utero didelfo (classe III) e utero bicorne (classe IV). La metroplastica isteroscopica, consente, infatti, la riparazione chirurgica del difetto uterino in caso di

utero setto attraverso l'asportazione del setto: dopo la visualizzazione dell'ostio tubarico, il setto è tagliato attraverso l'apice dal margine più basso, riducendolo gradualmente verso l'alto con progressive incisioni orizzontali.

Il setto origina dalla linea mediana del fondo. Nel 25% dei casi si è osservata un'estensione alla parte craniale del canale cervicale. Pur rimanendo controversa la classificazione nell'ambito della classe V delle malformazioni mülleriane, tutti concordano nel considerare una variante la presenza di duplicazione cervicale e di setto vaginale, condizioni che tuttavia influenzano l'outcome riproduttivo e sono di difficile riconoscimento con le tradizionali tecniche di imaging. Nell'ambito della infertilità, la diagnosi differenziale tra utero setto e utero bicorni rappresenta un momento fondamentale nella valutazione della paziente affetta da MU: la mancanza di una affidabile correzione chirurgica, nel secondo caso, condiziona l'approccio terapeutico in generale. Questa condizione rende obbligatoria la diagnosi differenziale tra utero setto e bicorni. L'isteroscopia, la sonoisterografia, l'isterosalpingografia, la RMN e la laparoscopia sono stati gli strumenti diagnostici comunemente utilizzati per ottenere la diagnosi definitiva. Nella maggior parte dei casi, l'isteroscopia e la laparoscopia sono state considerate il gold standard per differenziare l'utero bicorni dall'utero setto, probabilmente perché le tecniche ecografiche a disposizione non erano da considerarsi le più appropriate per la valutazione della patologia. Negli ultimi anni, molti progressi sono stati fatti nell'ambito della diagnostica per ultrasuoni. Nel 1995 Jurkovic e coll comparano l'ecografia 2D e 3D con l'isteroscopia, dimostrando che le due tecniche ecografiche sono più efficienti nella diagnosi di utero arcuato rispetto all'isteroscopia, e hanno un maggiore valore predittivo nelle malformazioni uterine maggiori, specialmente nella diagnosi differenziale tra utero bicorni e utero setto. Raga e coll confrontano l'ecografia 3D con l'isteroscopia e la laparoscopia e dimostrano che la prima, ha una precisione del 91.6% nello studio del fondo uterino e del 100% nello studio della cavità. Gli stessi risultati sono dimostrati anche da uno studio di Wu e coll e da uno studio di Mohamed e coll. Più recentemente, Ghi e coll riportano una sensibilità ed

una specificità dell'ecografia 3D nella diagnosi di MU del 100%, tanto da ritenere l'ecografia 3D uno step fondamentale ed indispensabile nella valutazione della cavità uterina in pazienti con storia clinica di aborti ricorrenti. Bermejo confronta l'ecografia 3D con la RMN nella valutazione delle MU: i risultati dello studio mostrano che le immagini delle due tecniche sono equivalenti e l'accuratezza diagnostica è simile.

Senza dubbio l'ecografia endovaginale ha consentito di migliorare le nostre capacità diagnostiche. L'ecografia tridimensionale endovaginale, e le metodiche ad essa associate, hanno cambiato il ruolo dell'ecografista nello studio di tali patologie, conferendo alla tecnica ecografica una primaria importanza nell'iter diagnostico relativo. La "conquista" del piano coronale è da considerarsi la prima vera grande rivoluzione dai tempi della introduzione dell'ecografia endovaginale. Il piano coronale è, infatti, il piano di valutazione dell'utero con il quale quotidianamente ci cimentiamo. A chiunque sarà chiaro che i piani ecografici uterini longitudinali e trasversali sono piani sconosciuti nella pratica clinica. Al tavolo operatorio mai nessuno valuterà il piano longitudinale o anteroposteriore dell'utero. Sarà il piano coronale, il piano frontale, quello che noi osserveremo durante un intervento chirurgico. Va da sé che questo dato facilita grandemente la comprensione dei rapporti e dei limiti di una patologia uterina durante la fase diagnostica, consentendo, al contempo, un reale paragone tra il reperto ecografico ed il dato osservazionale chirurgico. Ciò è a tutto vantaggio della precisione diagnostica e terapeutica. Poter osservare in scansione coronale un utero malformato aiuta, in maniera significativa, la comprensione della condizione, il confronto tra le cavità, il rapporto tra queste e la regione cervicale. L'ecografia 3D consente di misurare la lunghezza e lo spessore del setto e di calcolare il volume della cavità. In particolare la scansione coronale del contorno del fondo uterino è di notevole aiuto nella valutazione dell'utero. Quando l'insellatura del fondo uterino è maggiore di 10 mm, l'utero è considerato bicornato; quando è minore di 10 mm, l'utero è considerato setto. La possibilità di ruotare

l'immagine, inoltre, consente di studiare le regioni posteriori, spesso inaccessibili anche chirurgicamente.

Spesso l'USG TV 3D viene identificata "tout court" con il rendering multiplanare, ma la conoscenza della tecnica consentirà di utilizzare altre metodiche ad essa associata. Una delle tecniche di più immediato utilizzo è il Multislice View (MV o TUI). Tale tecnica consente di rappresentare sul monitor multiple sezioni, in uno dei tre piani, del volume acquisito. La possibilità di conoscere lo spessore delle sezioni scelte, arbitrariamente determinato, consente la esatta misurazione, per esempio, dello spessore di un setto (**fig. 2**) Con l'ecografia TV bidimensionale o con le altre tecniche di indagine bidimensionali, è possibile stabilire la lunghezza e la larghezza di un setto, ma non lo spessore. Informazione preziosa per il chirurgo isteroscopista. Più in generale l'MV consente di determinare con millimetrica precisione l'estensione (l'infiltrazione?) di qualunque lesione endocavitaria. Di indubbia rilevanza, è inoltre l'utilizzo del VOCAL, acronimo di calcolo automatico del volume. E' infatti di rilievo per l'operatore conoscere l'esatto volume di un setto uterino prima dell'intervento (**fig. 3**).

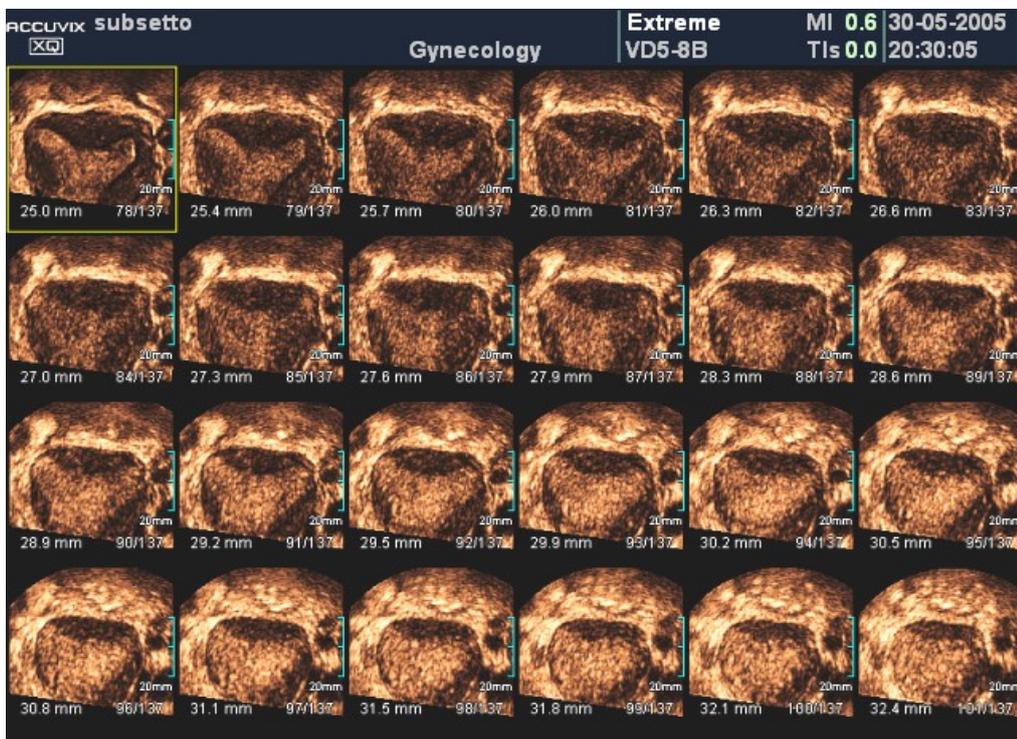


Fig. 2 Utero sub setto. La visualizzazione in multislice

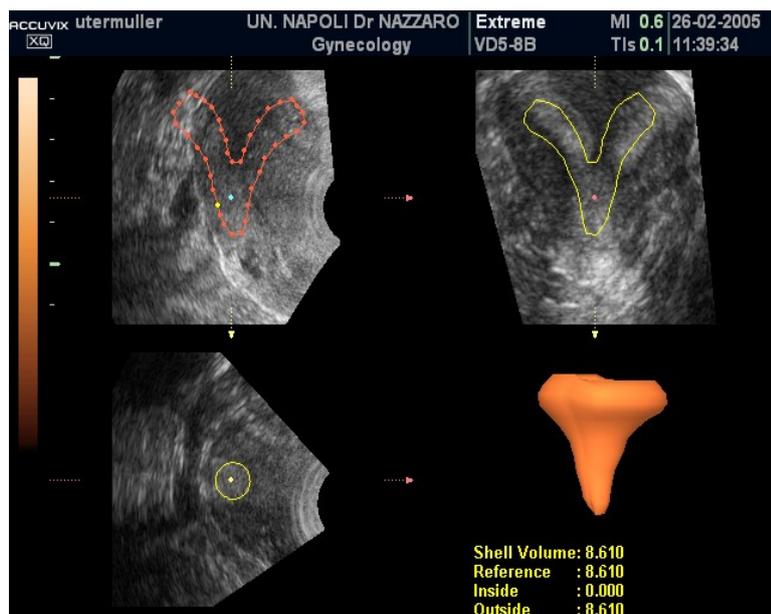


Figura 3. Misurazione con tecnica VOCAL di un setto uterino

La preparazione chirurgica ed anestesiológica della paziente potrebbero variare in base alla conoscenza di questo dato. Ad oggi, il calcolo del volume eseguito con la tecnica dei tre diametri (anteroposteriore, longitudinale e trasverso), ha dimostrato di essere assolutamente imprecisa rispetto alla misurazione eseguita con ecografia 3D.

Anche l'Oblique Technique (OT) aggiunge informazioni alla visualizzazione "standard" dell'utero malformato. L'OT consente infatti di esplorare l'utero in un piano bidimensionale diverso da quello acquisito, semplicemente aprendo una nuova "finestra" sull'organo studiato. Ciò vale a dire che, partendo da un piano longitudinale dell'utero, conservando sul monitor l'immagine dello stesso, è possibile rappresentare contemporaneamente un altro piano, ortogonale o, appunto obliquo rispetto al piano prescelto, consentendo di studiare con precisione, per esempio, il rapporto delle due emicavit  con il canale cervicale o con gli osti tubarici come illustrato nella **figura 4**.

Un surplus di informazioni ci viene ulteriormente fornito dalla possibilit  di processare le immagini con rendering specifici. L'effetto RMN enfatizza in maniera particolare le differenze tissutali evincibili dal B mode, rendendo le immagini ecografiche molto vicine, in termini di rendering, alle immagini ottenibili con

risonanza magnetica nucleare. Ciò determina un miglioramento non solo strettamente iconografico ma anche, e soprattutto, in termini di informazioni (**figura 5-6**).

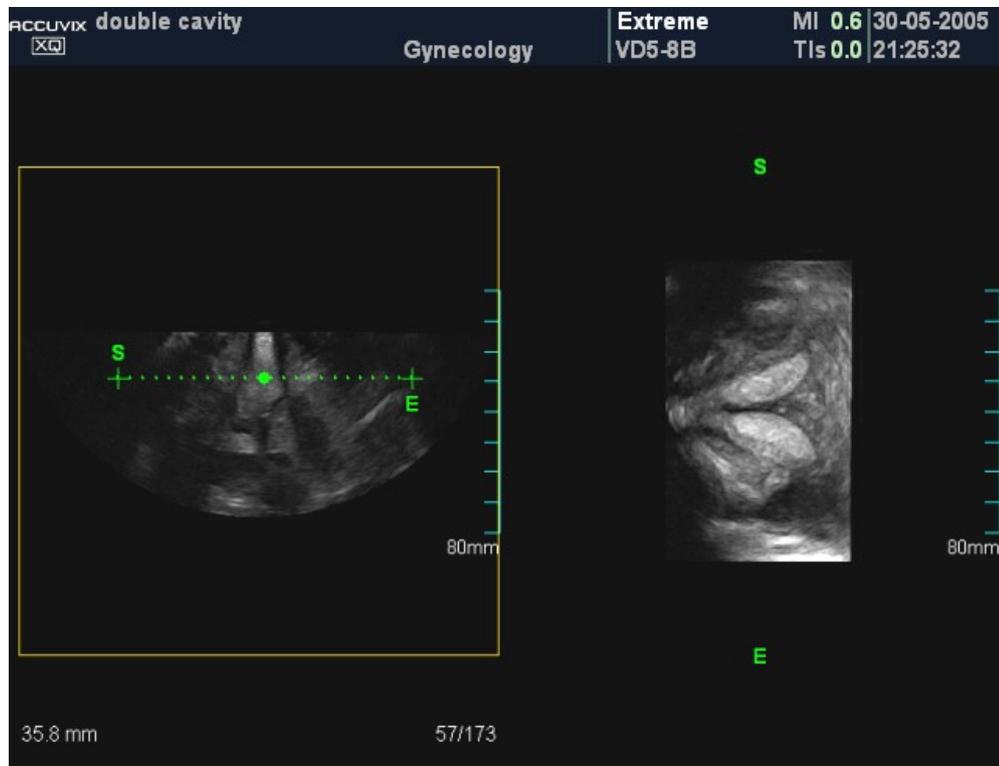


Figura 4. Oblique Technique: una nuova finestra di visualizzazione passante per la cervice uterina consente di visualizzare le emicavità di un utero malformato



Figura 5. Effetto RMN su piano coronale di un utero setto

Una tecnica che recentemente ha mostrato un'elevata capacità descrittiva è la tecnica Invert. La possibilità di invertire il bianco con il nero e viceversa, ha dimostrato una indubbia capacità descrittiva della cavità. Tale rendering consente infatti di ottenere una rappresentazione della cavità uterina superiore talvolta anche alla sonoisterografia, con nessuna invasività, e con una visualizzazione anche degli osti tubarici, come illustrato nella **figura 6**.

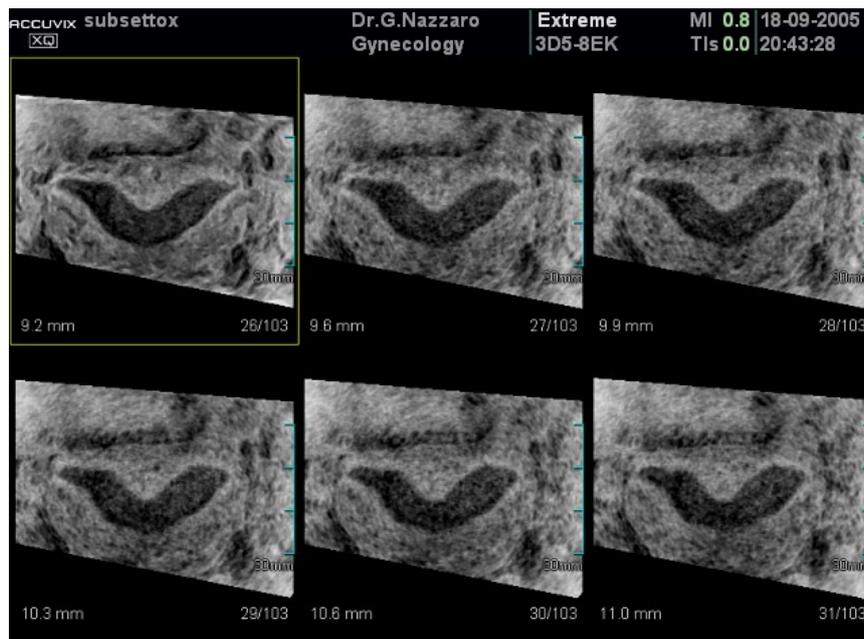


Figura 6. Effetto RMN, Multislice View con tecnica Invert di un utero con piccolo setto

Le considerazioni finora fatte indicano chiaramente che la tecnica tridimensionale ha fornito, in questo ambito, all'ecografia vaginale un ruolo primario sconosciuto in passato. Recenti studi hanno dimostrato che tale tecnica, in associazione o meno con la sonoisterografia consente una precisione diagnostica elevata. Tuttavia rimane controversa, quantomeno nella pratica clinica, la diagnosi differenziale tra utero setto ed utero bicornuto, nei casi in cui resta inesplorabile il fondo. La presenza o meno di una depressione del fondo superiore ad un centimetro dovrebbe essere diagnostico nei confronti dell'utero bicornuto, ma troppo spesso, la versione uterina, la presenza di anse

intestinali o eventuali aderenze rendono tale diagnosi ancora difficile malgrado i progressi tecnologici conseguiti.

Molti articoli sono stati pubblicati sulla caratterizzazione ecografica delle anomalie Mulleriane, ma solo pochi dati sono stati riportati riguardo vascolarizzazione uterina in caso di malformazione uterina. Un ambito finora inesplorato è stato la differenza in termini di vascolarizzazione tra utero setto ed utero bicorni.

Dal momento che l'utero setto e l' utero bicorni sono MU dovute a diversi meccanismi fisiopatologici, le anomalie della fusione o del riassorbimento dei condotti mulleriani rispettivamente, si potrebbe ipotizzare che la differenza esista anche nella vascolarizzazione locale in queste due patologie. E' stato dimostrato ecograficamente, ma anche la pratica chirurgica insegna, che esiste una vascolarizzazione del setto più o meno ricca, ma nulla, fino ad oggi è stato riportato, in termini di differenziazione con l'utero bicorni.

Il 2D e 3D Power Doppler, due tecniche relativamente angolo-indipendenti, hanno dimostrato di essere in grado di studiare la rete vascolare intrauterina e possono giocare un ruolo primario nello studio delle differenze, se presenti, tra vascolarizzazione dell' utero setto e vascolarizzazione dell' utero bicorni. Dall' anatomia sappiamo che l' arteria uterina, che origina dal tronco anteriore dell' arteria iliaca interna, scende lungo la parete laterale della piccola pelvi per raggiungere la porzione sopravaginale del collo uterino. I rami delle due arterie uterine, raggiunti la cervice, risalgono e si distribuiscono al corpo dell'utero. L' utero setto è caratterizzato da una ricca vascolarizzazione del setto stesso. In un studio preliminare breve, abbiamo osservato che in caso di utero bicorni due vasi che derivano dai rami principali delle arterie uterine risalgono le pareti laterali uterine fino al fondo. A questo livello ruotano, discendono obliquamente lungo le emicavità uterine e si uniscono sulla linea mediana dell'utero in un vaso singolo che decorre tra le due emicavità, configurando, nell' insieme, la lettera greca gamma (γ) . Più recentemente, in un gruppo di 66 pazienti affette da doppia cavità uterina, solo le 7 pazienti con utero bicorni hanno mostrato questa peculiare vascolarizzazione. All' ecografia

transvaginale tridimensionale, queste pazienti mostravano avere una depressione fundica maggiore di 10 mm. Le restanti 59 pazienti, con depressione del fondo uterino minore di 10 mm, non mostravano questa particolare distribuzione vasale, sebbene una vascolarizzazione irregolare era stata osservata. In queste pazienti l'irregolarità vascolare risultava dalla presenza di vasi di piccolo calibro e dall'abbondante tessuto fibroso che occupava la parte centrale dell'utero, e non da un particolare decorso dei vasi. Questi risultati ecografici sono stati combinati con i criteri isteroscopici (visualizzazione delle fibre muscolari e dei vasi sanguigni miometriali) e sono risultati essere una strategia fattibile ed affidabile per sottoporre a metroplastica isteroscopia pazienti con storia clinica di abortività ripetuta senza dover ricorrere, prima, ad esame laparoscopico della cavità uterina.

Tali considerazioni rivestono un ruolo ancor più pregnante se si considera la recente letteratura in merito ai casi di utero setto con duplicazione cervicale. Chang, nel 2004, ha riportato numerosi casi relativi a tale patologia, sottolineando come tale condizione possa essere spesso confusa, anche dalle tecniche più raffinate, con l'utero bicorni bricolle. Va da sé che spesso tali pazienti non vengono sottoposte a correzione chirurgica proprio perché ritenute affette non da utero setto, ma da utero bicorni. La possibilità di valutare queste pazienti in maniera non invasiva e con una metodica relativamente economica, se confrontata con la RMN, quale il Power Doppler 3D, apre interessanti prospettive nella diagnosi differenziale "office" dell'utero malformato.

Il problema diagnostico, infatti, non risiede tanto nella identificazione di un utero malformato, un ecografista riconoscerà quasi sempre tale patologia, ma nella differenziazione ecografica tra l'utero setto e l'utero bicorni. L'approccio sopra descritto a tale patologia sembra sollevare gli endoscopisti da una quota importante della fase diagnostica, consentendo ad essi di ridurre i tempi di attesa per la correzione chirurgica.

Pur esponendoci a sospetto di eccessiva enfasi, siamo oltremodo convinti che l'approccio ultrasonografico tridimensionale abbia restituito alla ecografia un ruolo

primario non solo nella identificazione delle malformazioni uterine, ma anche, finalmente, nella loro corretta differenziazione.

- **La tecnologia ultrasonografica nella diagnosi del sarcoma dello stroma endometriale**

I sarcomi dello stroma endometriale sono neoplasie rare che rappresentano lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne dell'utero. Essi, da un punto di vista anatomico-patologico, vengono classificati in tre gruppi: 1) nodulo stromale benigno; 2) sarcomi stromali a basso grado di malignità o miosi stromale endolinfatica; 3) sarcomi stromali ad alto grado di malignità. Il *nodulo stromale* benigno rappresenta la forma più rara e con scarso significato dal punto di vista clinico. È costituito da un aggregato circoscritto, non infiltrante, di cellule stromali endometriali all'interno del miometrio. I *sarcomi a basso grado di malignità*, oltre ad infiltrare il miometrio, sono caratterizzati da un particolare tipo di crescita endovasale o endolinfatica, da cui il nome di miosi stromale endolinfatica. Sono lesioni che presentano un decorso clinico di solito asintomatico, e che possono recidivare, anche dopo 15 o 20 anni. I sarcomi a basso grado di malignità possono infiltrare l'endometrio e presentarsi come una massa polipoide aggettante nella cavità uterina oppure infiltrare diffusamente il miometrio sottoforma di un'unica massa o di masse multiple. Il basso potenziale maligno è dato dal basso grado di atipia o nessuna atipia e poche mitosi, inferiore a 10 per 10 HPF, se non addirittura assenti. I *sarcomi ad alto grado di malignità* rappresentano la forma più aggressiva nello spettro dei tumori stromali; le metastasi sono frequenti ed hanno una prognosi infausta. Da un punto di vista macroscopico il tipo di crescita del tumore è simile a quello dei sarcomi a basso grado di malignità, ma con una capacità infiltrante che è caratteristica fondamentale di tali neoplasie. Tipico di queste lesioni, oltre alla consistenza molle, è il colore giallo-brunastro per la presenza di numerose aree di necrosi emorragica. Le mitosi anche atipiche, sono sempre più di 10 per 10 HPF. I sintomi più comunemente riscontrati, in caso di sarcoma stromale endometriale, sono i sanguinamenti vaginali anomali, più o meno abbondanti, un aumento asintomatico dell'utero, o dolori pelvici o addominopelvici, per lo più a

comparsa tardiva. La diagnosi ecografia dei sarcomi dello stroma endometriale può non essere agevole dato il loro estremo pleomorfismo.

Kim e coll. hanno descritto, in base alla localizzazione, 4 tipi di immagini ecografiche riconducibili ai sarcomi dello stroma endometriale: massa polipoide che protude nella cavità endometriale e che origina dalla parete miometriale (Tipo I); unica ed enorme massa occupante la cavità endometriale (Tipo II); ispessimento miometriale diffuso (Tipo III); singole o multiple masse che si sviluppano nel contesto della parete miometriale (Tipo IV). Tali aspetti ultrasonografici, però, pongono non pochi problemi in termini di diagnosi differenziale, come riassunto in Tabella 2. Il ruolo dell'esame color Doppler flussimetrico nella caratterizzazione dei sarcomi dello stroma endometriale non sembra aggiungere elementi di diagnosi univoci. Infatti il potenziale maligno di tali lesioni è dato dalla presenza di una diffusa, ricca ed irregolare vascolarizzazione e da indici flussimetrici a bassa resistenza.

IL LINEA DI RICERCA:

Parto pretermine ed infiammazione in pazienti sintomatiche. Validazione di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.

Scopo della ricerca

Dallo studio della letteratura, sempre più attenta a concentrare i propri sforzi sull'identificazione precoce delle pazienti a rischio di parto pretermine, è nato, in collaborazione con il Dipartimento di Anatomia Umana Normale, questo studio il cui obiettivo consiste nel valutare, in pazienti sintomatiche, l'influenza della terapia tocolitica sulla concentrazione cervico-vaginale di IL-6 e sulla lunghezza della cervice uterina nelle gravidanze singole.

Materiali e Metodi

Trattasi di uno studio prospettico durante il quale sono state selezionate 105 pazienti afferite all'ambulatorio di Gravidanza a Rischio.

I criteri d'inclusione sono stati i seguenti: 1) gravidanza singola tra 24 e 34 settimane; 2) attività contrattile uterina regolare; 3) lunghezza cervicale, al ricovero, < 30 mm e/o funneling e membrane integre; 4) assenza di infezioni del tratto genito-urinario; 5) assenza di patologie concomitanti. Tutte le pazienti venivano sottoposte a trattamento con Atosiban secondo il seguente protocollo standard: bolo da 6,75 mg endovena seguito da un'infusione continua di 300µg/min e.v. per 3 ore e di 100 µg/min e.v. per le successive 45 ore.

L'efficacia, in termini di lunghezza cervicale, dell'Atosiban nell'inibizione del parto pretermine sarà valutata ad inizio e fine trattamento mediante ecografia transvaginale. Prima e dopo trattamento con Atosiban, alle pazienti verrà praticato un accurato lavaggio vaginale per la raccolta di un campione di fluido cervicale. La produzione di IL-6, espressa come IL-6/proteine totali sarà quantizzata mediante Enzyme Linked

ImmunoSorbent Assay (ELISA) seguendo il protocollo fornito dal produttore dei Kit utilizzati. In particolare ci si avvale dei Kit Human IL-6 ELISA (Raybiotech Inc., GA, USA) e, precisamente, del Kit ELH-IL6-001 per la determinazione delle proteine secrete e del Kit ILH-IL6001C per la valutazione dell'IL-6 intracellulare. Di ciascun campione saranno caricati in duplicato o, quando possibile, in triplicato, 200 μ l di soluzione e la lettura è stata effettuata mediante Biotek ELx800 ELISA Reader a 450 nm. I valori di densità ottica (OD) ottenuti saranno rapportati agli standard quindi alla concentrazione proteica ottenuta allo spettrofotometro, infine espressi come pg di IL-6/mg di proteine totali.

Le concentrazioni medie di IL-6 prima e dopo trattamento sono state confrontate.

E' stata, inoltre, valutata l'epoca gestazionale al parto; inferiore o superiore alle 37 settimane.

Risultati

La lunghezza cervicale al ricovero era compresa tra 15 mm e 25 mm (valore medio 20 mm). 45 pazienti presentavano funneling. Dopo trattamento tocolitico la lunghezza cervicale media era 38 mm (range 36-40 mm). Il funneling non era più rilevabile. La concentrazione di IL-6 cervicale, prima del trattamento tocolitico, variava tra 19.6 pg/ μ g e 91.3 pg/ μ g di proteine totali. Dopo trattamento con Atosiban la concentrazione di IL-6 risultava notevolmente ridotta (range 0-12.5 pg/ μ g). 37,2 settimane di gestazione è stata l'epoca media al parto (tabella 1) (Figura 1).

La nostra esperienza, seppur limitata dall'esiguità dei dati, sembra indicare un contemporaneo effetto della terapia tocolitica sulla concentrazione di IL-6 a livello cervicale e sulla lunghezza della cervice uterina in tali gravidanze.

Dataset	Pre-treatment- Atosiban	Post-treatment- Atosiban
N=	105	105
LC mean (mm)	17.690	35.5
SD	4.078	3.287
P value	0.005	
IL-6 mean(pg/mg)	50.447	4.113
SD	21.273	3.707
P value	0.0005	
Epoca gestazionale al parto (media)		37.2

Tabella 1. Risultati del gruppo di pazienti sintomatiche trattate con Atosiban

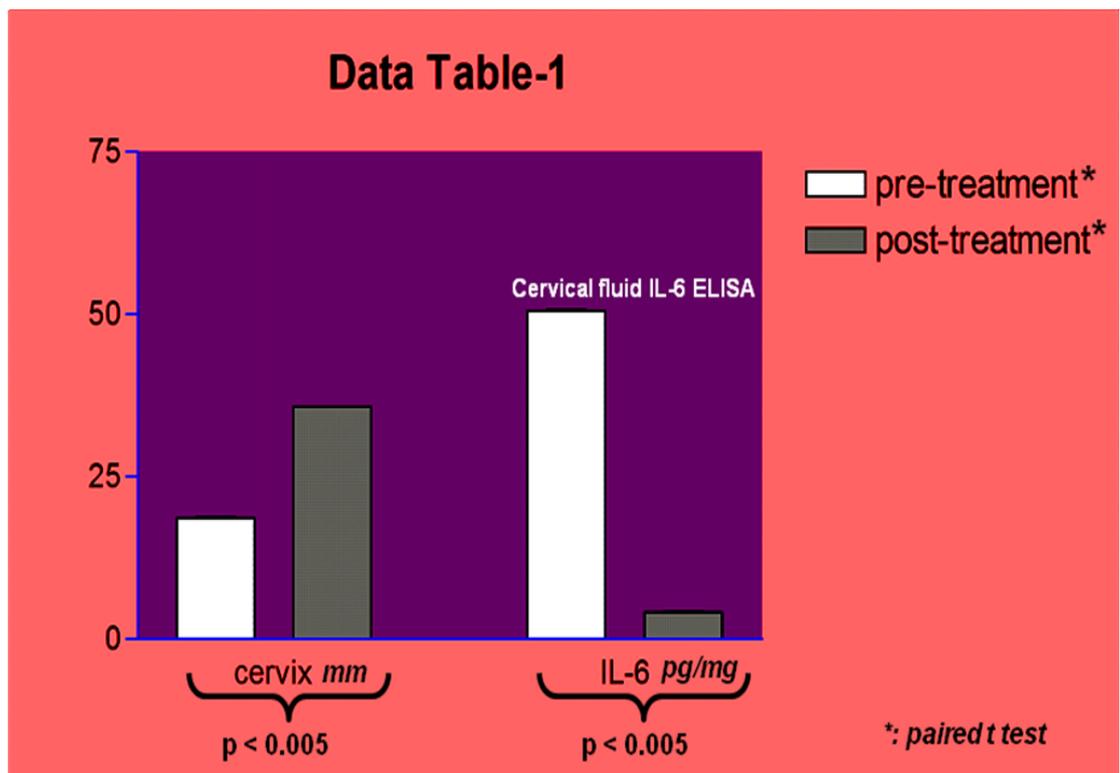


Figura 1. Rappresentazione grafica dei risultati del gruppo di pazienti sintomatiche trattate con Atosiban

RISULTATI I LINEA DI RICERCA

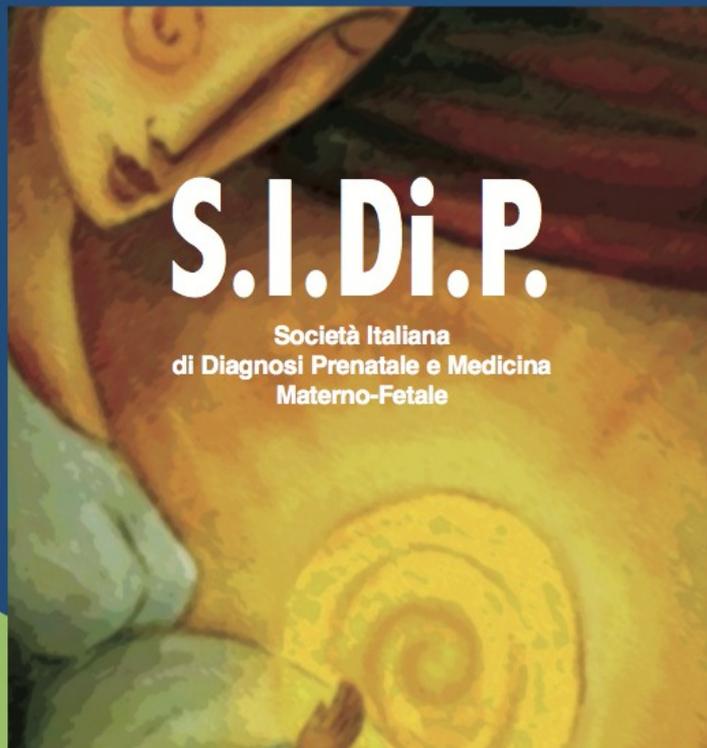
I risultati di questo studio saranno pubblicati sulla rivista Journal of Prenatal Medicine

- 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. Journal Prenatal Medicine 2011, 4 (Supplement): 1-14.
- 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.
3° Congresso Nazionale S.I.D.I.P. Roma 26-28 ottobre 2011
- 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.
3° Congresso Nazionale S.I.D.I.P. Roma 26-28 ottobre 2011

Journal of Prenatal Medicine 2011; 4 (Supplement)

Abstract

3° Congresso Nazionale



26-28 ottobre 2011
ROMA Consiglio Nazionale delle Ricerche

ferenza nelle misurazioni degli intervalli P-R effettuate con le due tecniche, con dati assolutamente sovrapponibili tra le due metodiche di campionamento.

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che una nuova ed attendibile tecnica può essere utilizzata nelle gravide con anticorpi anti-SSa positivi con feti a rischio di blocco cardiaco A-V congenito. Ovviamente, sono richiesti ulteriori e più ampi studi per validare tale metodica di campionamento sebbene i nostri dati preliminari ci portino a credere che la tecnica "dual Doppler" possa essere ritenuta efficace nella misurazione dell'intervallo P-R fetale, specialmente in quei feti in cui la posizione in utero sia sfavorevole alla misurazione dell'intervallo P-R con la tecnica convenzionale.

Atosiban nel parto pretermine: effetti su IL-6 cervico-vaginale e cervicometria

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

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 17 mm. 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.

Ripetizione del trattamento con atosiban nelle gravidanze gemellari. Nostra esperienza

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

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

Obiettivo: 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. È 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.

Parto pretermine e patologie autoimmuni. Nostra esperienza

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

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 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.

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

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

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 25 mm 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.

II LINEA DI RICERCA:

Parto pretermine ed infiammazione in pazienti asintomatiche. Validazione di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche

Scopo della ricerca

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. Inoltre la valutazione ecografica della cervice uterina e il dosaggio della FFN nelle secrezioni vaginali sono emersi come potenziali *indicatori secondari* nella definizione del profilo di rischio. 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. Le strategie di prevenzione mirano ad individuare la popolazione ad alto rischio di parto pretermine, attraverso l'uso combinato di markers ecografici (cervicometria transvaginale), biochimici, che includono il dosaggio della FFN, la valutazione degli indici di infiammazione (citochine) nello screening delle infezioni vaginali. In letteratura, la produzione di citochine, chemochine e proteine immunomodulatrici nella placenta e nelle membrane fetali è stata ampiamente investigata sia nell'ambito del parto a termine che del parto pretermine.

Keelan nel 2003 sottolinea che il diverso pattern di espressione delle citochine, a livello delle membrane fetali e della decidua, suggerisce che vi sia un'attivazione del processo di infiammazione che sembra essere più modesta nel parto a termine ed invece più amplificata nel parto pretermine, particolarmente in presenza di infezione intrauterina. Holst nel 2009, in uno studio basato su di un modello non invasivo, afferma che l'utilizzo della cervicometria e della concentrazione di citochine infiammatorie nel fluido cervicale e nel liquido amniotico siano in grado di predire il

parto entro 7 giorni con una sensibilità dell'85%, una specificità dell'82%, un valore predittivo negativo del 90% e con un livello di evidenza II.

Tuttavia poiché la maggior parte delle donne che partoriscono prematuramente non presentano fattori di rischio e la maggior parte dei parti prematuri avviene in donne a basso rischio, è di cruciale importanza che vengano identificati dei parametri che permettano di porre una diagnosi precoce di parto pretermine. La multifattorialità etiologica del parto pretermine ne rende difficile la diagnosi precoce e quindi il trattamento. Romero, in una review del 2006, sottolinea l'importanza della prevenzione primaria del parto pretermine. Il termine High-dimensional biology (HDB) si riferisce allo studio simultaneo di varianti genetiche (variazioni del DNA), della trascrizione (variazione dell'mRNA), di peptidi, di proteine, di organi e tessuti nell'individuazione di malattie legate a tali alterazioni. La genomica è indirizzata allo studio della predisposizione genetica al parto pretermine; la proteomica all'individuazione di proteine nel liquido amniotico e nel sangue materno markers di parto pretermine. Queste tecniche hanno la capacità di misurare multipli markers in un campione biologico, la loro presenza può determinare cambiamenti biologici che possono anticipare di settimane o mesi le manifestazioni cliniche del disturbo. Queste nuove tecnologie potrebbero portare ad una rapida comprensione della fisiopatologia del parto pretermine spontaneo individuando nuove molecole target e markers biochimici diagnostici, e quindi la possibilità di attuare efficaci interventi nella prevenzione del parto pretermine. I risultati del nostro studio suggeriscono che l'interleuchina 6 potrebbe essere un marker proteomico di infiammazione o infezione che, unitamente ad altri biomarkers, ad esempio la cervicometria, potrebbe aumentare la nostra capacità diagnostica nel predire uno stato di infiammazione/infezione nelle donne a rischio di parto pre-termine.

Wei, in una review sistematica del 2010, sottolinea che tra tutte le citochine infiammatorie l'IL-6 nel fluido cervico-vaginale e IL-6 e CRP nel liquido amniotico, ma non nel plasma, sono fortemente associati con il parto pretermine in donne asintomatiche, suggerendo che l'infiammazione a livello dell'interfaccia materno-

fetale, piuttosto che l'infiammazione sistemica, possono giocare un ruolo importante nella eziologia del parto pretermine.

Nella pratica clinica, i test per la valutazione delle citochine infiammatorie nel liquido amniotico richiedono amniocentesi procedure invasive che non sono giustificabili nelle pazienti asintomatiche. Al contrario, infiammatorie citochine nel fluido cervico-vaginali possono avere clinica uso perché il campione richiesto procedure di raccolta pongono praticamente alcun rischio per la madre e feto.

La dimostrazione di una possibile associazione tra citochine proinfiammatorie e parto pretermine, e quindi i benefici terapeutici, solleva la questione se la valutazione della reattività delle citochine infiammatorie può essere utile anche nella gestione clinica delle pazienti asintomatici. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su applicazione clinica di test immunologici standardizzati per rilevare elevati di IL-6 ed i livelli di CRP durante l'assistenza prenatale. Questi approcci promettenti in combinazione con altri test di screening (per esempio, cervicometria, fibronectina), possono offrire la possibilità di identificare pazienti a rischio di parto pretermine e migliorare gli esiti perinatali.

In questo studio, randomizzato prospettico, abbiamo valutato l'influenza della terapia con Lattoferrina per via vaginale sulla concentrazione cervicale di IL-6 e sulla lunghezza della cervice uterina in pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine.

RISULTATI II LINEA DI RICERCA

Locci M., Nazzaro G., **Miranda M.**, Salzano E., Montagnani S., Castaldo C., De Placido G.

Vaginal Lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for preterm labor for shortened cervix. Cervical length and Interleukin-6 changes

Journal of Obstetrics and Gynaecology. February 2013; 33:144-148.

OBSTETRICS

Vaginal lactoferrin in asymptomatic patients at low risk for pre-term labour for shortened cervix: Cervical length and interleukin-6 changes

M. Locci¹, G. Nazzaro¹, M. Miranda¹, E. Salzano¹, S. Montagnani², C. Castaldo² & G. De Placido¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology and ²Human Anatomy, University of Naples Federico II, Naples, Italy

A total of 3,324 singleton pregnant women were screened for pre-term delivery and 128 women were finally randomised and analysed for outcome showing borderline cervical length (25–29 mm) and elevated cervico-vaginal interleukin 6 levels. To verify if vaginal administration of lactoferrin might have an influence on these variables, two groups of 64 patients were formed. Study cases were submitted to lactoferrin for 21 days; controls received no treatment. An inverse relation was found between interleukin 6 levels and cervical length. On day 30 from the beginning of the treatment, study cases showed a decrease in interleukin 6 levels and an increase in cervical length. A greater number of women with regular uterine contractions and reduced cervical consistency before the 37th week of gestation were found in the controls. Our data show that lactoferrin could play a role in reducing the number of women at risk for pre-term birth for shortened cervical length and elevated interleukin 6 levels.

Keywords: Cervical length, inflammation biomarkers, pre-term delivery

Introduction

The rate of pre-term delivery (PTD) has increased 20% since 1990, primarily associated with late pre-term (34–36 weeks' gestation), especially in the demographic group delaying pregnancy and those using assisted reproduction technology (Beck et al. 2009). Despite prevention of PTD is the challenge to reduce fetoneonatal morbidity and mortality, even in developed countries.

Recently, Mella et al. (2009) and Berghella et al. (2009) reviewed more than 1,000 published manuscripts concerning the role of cervical sonography as a screening test to predict PTD, showing that an inverse relationship can be found between cervical length (CL) and PTD. They report ample evidence to support the efficacy of cervical sonography in the prevention of PTD, in-line with other studies (Kiefer et al. 2009). A recent Cochrane Review stated that the cut-off of 25 mm, at 20–24 weeks, should prompt medical treatment, although many authors have shown that patients with a cervical length < 30 mm must also be considered at risk for PTD (Ness et al. 2007; Honest et al. 2003; Crane and Hutchens 2008; Owen 2003; Owen et al. 2010; Berghella et al. 2007; Sotiriadis et al. 2010). On the basis of these considerations, if we assume that the cervical length cut-off value is 25 mm, it

can be speculated that a proportion of patients at risk for late pre-term birth still remains unidentified. Comparing the above reported studies, we should hypothesise that, as a consequence, there is a borderland length of 25–29 mm that could similarly identify asymptomatic patients at risk for late pre-term labour (PTL) for short cervix (Sayres 2010).

Pre-term delivery is defined here as simultaneous presence of contractions (>6 contractions in 1 hour), pain and cervical changes, either shortening and/or softening or dilatation by manual examination.

It has been shown that intra-amniotic inflammation plays a role either in shortening the cervix or in inducing PTL. A number of inflammation-related biomarkers are reported to be associated with PTB (Keeler et al. 2009; Wei et al. 2010; Goepfert et al. 2001; Challis et al. 2009). Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine able to mediate the host inflammatory response and contributes to fever along with other cytokines and prostaglandins. High levels of pro-inflammatory cytokines have been shown to be able to stimulate cervical prostaglandin secretion and uterine contractility, either at term or in PTL.

In fact, inflammation plays a critical role in modulating pathophysiological mechanisms leading to spontaneous term delivery and pre-term delivery. Previous studies have shown a relationship being between uterine contractions and IL-6 elevated levels in cervico-vaginal fluid, maternal serum and amniotic fluid, especially in the mid-trimester (Kalan and Simhan 2010; Keeler et al. 2009). The role of IL-6 levels in changing cervical length has been studied and many papers have marked the role of IL-6 combined with transvaginal sonographic measurement of the cervical length, as an antenatal biomarker able to predict pre-term birth in the early 2nd trimester (Keeler et al. 2009).

Lactoferrin is an iron binding glycoprotein in the transferrin family, widely represented in various secretory fluids. Its role in host defence against microbial infections has been evaluated. Local recombinant human lactoferrin (rhLF) in rabbit models, has shown to be of use in preventing cervical ripening, due to suppression of inflammatory cytokine production (Yakuwa et al. 2007; Nakayama et al. 2008). These findings have prompted us to verify if bovine recombinant lactoferrin (BLF) could have a role in humans. To this aim, we evaluated the role of BLF in changing cervico-vaginal IL-6 levels and cervical length in a group of asymptomatic pregnant women at risk for pre-term delivery for short cervix during their 2nd trimester.

Correspondence: M. Locci, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Naples Federico II, Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy. E-mail: mariavittorialocci@virgilio.it

Methods

Study participants

A randomised, prospective, longitudinal study was conducted from June 2009 to December 2010. A total of 3,324 patients who were undergoing routine ultrasonography at 20–24 weeks' gestation for examination of fetal anatomy and growth, were given the option of transvaginal ultrasonographic measurements of cervical length as a predictor of spontaneous PTL. Women with CL 25–29 mm were invited to take part in a randomised treatment – no treatment trial of vaginal lactoferrin. The study was not double blind because it was not sponsored; therefore, the preparation of placebo was not possible.

Inclusion criteria were: primigravida patients at 20–24 weeks' gestation with singleton ongoing pregnancy, intact membranes and dating of pregnancy confirmed through 1st-trimester sonography.

Exclusion criteria were: any known fetal, chromosomal or structural anomaly; ruptured membranes; intra-amniotic infections (based on clinical and biochemical parameters); vaginal bleeding; uterine contractions; known uterine anomalies; previous cervical disease; positive vaginal/urine culture; sexual intercourse and the need for an obstetrically indicated delivery. This study was approved by the Institutional Review Board.

A signed informed consent was obtained by all patients who joined the study.

Randomisation and follow-up

The randomisation list was prepared using a computer generated number list. Odds (treatment) and pairs (observation) defined treatment allocation. The list was managed by a senior midwife.

Women enrolled as study cases received lactoferrin 300 mg vaginal tablets (Difesan, Proquine) for 21 days. Those randomised to observation received no drugs (control group). Both groups were similarly managed. Transvaginal ultrasound measurement (TVM) of the cervical length (CL) and cervico-vaginal washing for IL-6 assay were performed on the day of admission and after 30 days. Sonographic measurements of the cervical length were performed according to published guidelines and definitions (Mella and Berghella 2009). CL 25–29 mm was assumed as a short cervix (Ness et al. 2007). TVM was performed by an experienced operator (author G.N.) who was blinded to the treatment allocation. Cervical fluid collection was performed by blinded co-author M.M. IL-6 analyses were done by another blinded co-author (C.C.). To assess infection, a vaginal swab and urine sample were collected, either at admission or at the follow-up day.

Sample collection and immunoassays

A total of 3 ml normal saline solution was used for cervico-vaginal washing after visualisation of the cervix by vaginal speculum. The cervico-vaginal fluid was collected by a sterile pipette and transferred in sterile centrifuge tubes. The specimens were readily frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C until analysis. For the analysis, the samples were thawed and centrifuged. To evaluate the concentration of secreted IL-6, supernatant was collected and stored at 4°C until use, while the pellet was suspended in lysis buffer and centrifuged to obtain the intracellular fraction of proteins. Before performing the assay, the intracellular concentration of proteins was determined by Eppendorf Biophotometer (Eppendorf GmbH, Hamburg, Germany) and expressed in $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. The Human IL-6 ELISA kits (Raybiotech Inc., GA, USA) ELH-IL6-001 (specific for serum, plasma, cell culture supernatant and urine) and ELH-IL6-001C (specific for cell and tissue lysates) were employed to determine the concentration of secreted or intracellular fraction of IL-6, respectively. Of each sample, 200 μl

were loaded in duplicate or triplicate and an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was performed following the manufacturer's protocol. Absorbance (optical density) was read with the Biotek ELx800 (Biotek, VT, USA) microplate reader at 450 nm.

ELISA kits employed in the study are suited for the detection of IL-6 in cell supernatant and lysed cells. Moreover, they are commercially available and validated by suppliers. Interleukin-6 levels were expressed as pg/mg of total proteins extracted from cervico-vaginal fluid.

Outcome measures

The primary outcome measures were the changes in the cervical length and in cervico-vaginal IL-6 levels. The secondary outcome measure was the tocographic detection of regular uterine contractions (>6 uterine contractions in 1 hour), pain and changes of the cervical consistency before the 37th week of gestation.

Statistical methods

The main outcome variables were cervico-vaginal IL-6 concentration and cervical length. The mean outcome was compared between the two randomised groups. The distributions of the variables were compared by Student's *t*-test. Means and standard deviations were used as descriptive statistics for each group. Pearson's correlation coefficient (*r*) was used to evaluate the relationship, if any, between CL and IL-6 changes. The percentage of women with uterine contractions before the 37th week were compared using the χ^2 -test. Differences associated with *p* values of <0.05 were regarded as statistically significant. All statistical analyses were performed with professional statistic software (SPSS 7.5 for Windows).

Results

A total of 143 asymptomatic patients with a short cervix (CL: 25–29 mm) could be enrolled; 113 had a CL <25 mm. They underwent standard management for patients at risk and were evaluated for the recovery room. A total of 221 had a CL 25–29 mm and of these, 163 were assessed for eligibility, homogeneous for age, race, lifestyle and inclusion criteria (Figure 1). A total of 143 women were then initially enrolled into the study.

Of the women, 71 were allocated to evaluate the effect of lactoferrin on cervical length and cervico-vaginal IL-6 concentration and allocated for treatment (study case group). The remaining 72 women were allocated for no treatment (control group).

A total of 15 women dropped out, as follows: seven in the study group (2 hydramnios; 2 rupture of membranes; 2 maternal hypertension; 1 abandoned the study) and eight in the control group (1 hydramnios; 3 rupture of membranes; 2 uterine contractions; 2 abandoned the study). Data from 128 cases were thus finally analysed for outcome.

There was no significant difference in baseline IL-6 levels between the case and the control group (cases: mean 49.85 pg/mg; control: 49.59 pg/mg). No difference was found in cervical length between the two groups at the admission (control: mean: 27.1 mm; cases: mean 27.26 mm).

On the day 30 evaluation, a statistical difference was found in cervical IL-6 levels between the two groups (cases: mean 5.823 pg/mg; range 0.1–12.81 pg/mg; controls: mean 80.82 pg/mg; range 55.8–113.0 pg/mg) ($p < 0.0001$) (Figure 2). In our hands, the ELH-IL6-001 kit, specific for the detection of IL-6 cell culture supernatant, did not reveal the presence of the protein in supernatant, probably due to sample dilution. The intracellular fraction of IL-6 was easily detected and measured instead.

A difference was found in CL measurements between the two groups on day 30 follow-up (cases: mean CL: 37.6 mm; range

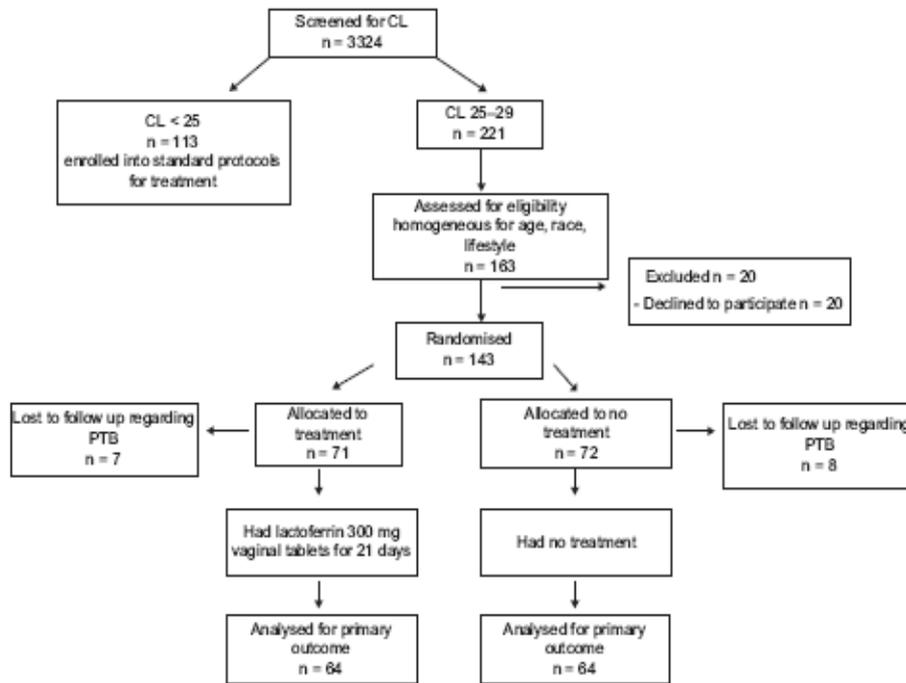


Figure 1. Flow diagram of subject progress through the phases of the study.

34.8–43.0 mm; controls: mean CL: 21.38 mm; range 20.0–23.5 mm) ($p < 0.0001$) (Figure 3).

A negative relationship between CL measurements and IL-6 levels was found in both groups (cases: [$r = -0.81$]; $p < 0.0001$; controls: [$r = -0.73$]; $p < 0.0001$) (Figures 4 and 5).

Five women (9%) out of the 64 in the lactoferrin group, and 13 women (20.3%) out of 64 in the control group, showed more than six uterine contractions in 30 min, with changes in cervical length and softening of the cervix prior to 37 completed weeks' gestation ($\chi^2 = 4.14$; $p < 0.05$) (Table I).

These patients were submitted to standard protocols for PTB prevention.

Discussion

These preliminary data show that high levels of intracellular inflammatory cytokine IL-6 seem to be related to a short cervix. Some authors hypothesise that elevated cytokine levels induce the breakdown of connective tissue in the cervix and a common cytokines-mediated factor may trigger both the shortening of the cervix and the pre-term labour (Wei et al. 2010; Vogel et al. 2007; Romero et al. 1994). Indeed, cytokine and chemokine networks maintain homeostasis during pregnancy. They regulate pregnancy by both autocrine and paracrine mechanisms (Sayres 2010). Normal pregnancy also depends upon the Th2 immune response, humoral immunity that downregulates cytotoxic

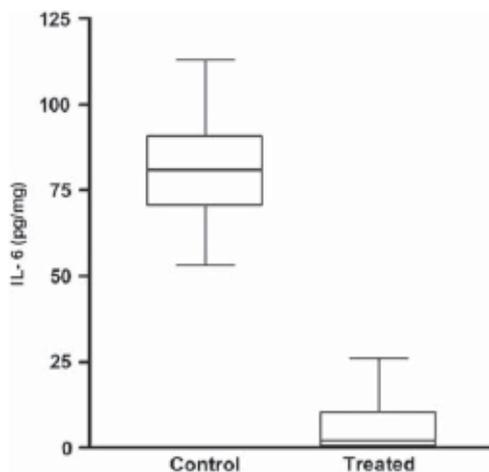


Figure 2. Cervico-vaginal IL-6 levels on day 30: IL-6 levels were statistically lower in the treated group than in the control group.

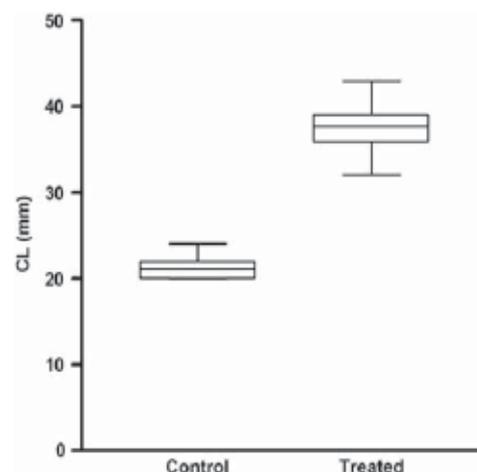


Figure 3. Cervical length measurements on day 30: CL measurements were statistically lower in the control group than in the treated group.

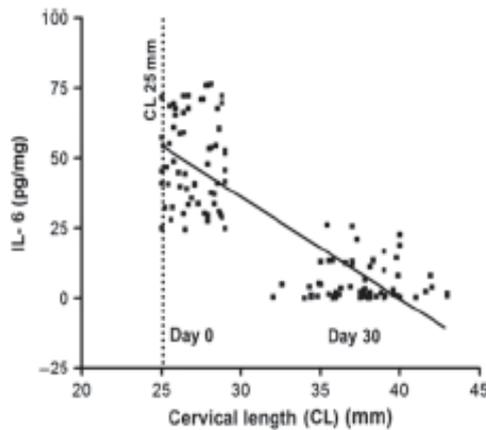


Figure 4. Cervical length measurements and IL-6 levels on day 0 and on day 30 in the study group. The decrease in IL-6 levels is inversely related to an increase in CL measurements.

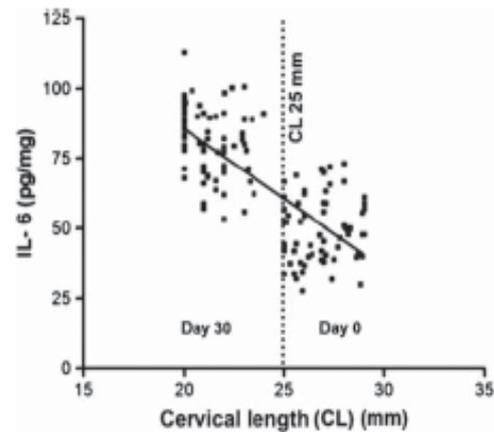


Figure 5. Cervical length measurements and IL-6 levels on day 0 and on day 30 in the control group. The increase in IL-6 levels is inversely related to a decrease in CL measurements.

response and inflammatory cytokine release. An imbalance of Th1–Th2 production in favour of Th1, cell-mediated immunity, can induce pre-term labour. The Th1 cytokines are predominantly pro-inflammatory; consequently PTB could be considered an host-inflammatory response disease, as Th1 cytokines increase has been detected in this condition (Sayres 2010; Challis et al. 2009). Furthermore, IL-6 plays an important role in upregulating the expression of oxytocin receptors (OTR) on myometrial cells (Challis et al. 2009; Rauk et al. 2001). Many authors have reported their experience in this field of research, nevertheless the reported way of sampling of IL-6 is questionable (Keeler et al. 2009; Wei et al. 2010; Goepfert et al. 2001). As recently reported, IL-6 can be easily detected in vaginal fluid (Vousden et al. 2011). We believe that our method of evaluation of IL-6 concentration in cervico-vaginal fluid, without swab or scraping, is more feasible and precise, and, most importantly, it is non-invasive. Our method obtains only the real amount of local cytokine, without adding to the sample the IL-6 deriving from the inflammation, due to the scraping (however minimal that may be). Of course, our method is thus much less invasive and less dangerous than amniotic fluid IL-6 sampling, which is not justifiable in asymptomatic patients. Apart from the way of sampling, it has been underlined that IL-6 might be a reasonable target for new drug therapies to delay pre-term labour in women, since universal cervical length screening appears to be a cost-effective strategy to reduce PTD (Vousden et al. 2011; Werner et al. 2011; Robertson et al. 2010).

Conclusion

In our opinion, the efficacy of vaginal lactoferrin in decreasing local IL-6 levels is of immense interest. The dose and the duration of the treatment that we have used in the present study have been calculated on the basis of previous studies on animal models, and proportionally reproduced (Machnicki et al. 1993; Hasegawa

et al. 2005). Lactoferrin is considered to be an important component of host defence against microbial infections. In a rabbit model, recombinant human lactoferrin inhibits cervical maturation induced by lipopolysaccharide (LPS) and seems to have a role in preventing pre-term delivery caused by cervical ripening (Hasegawa et al. 2005). Machnicki et al. (1993) showed that intravenous bovine lactoferrin administration decreased serum IL-6 concentration induced by LPS in mice. Robertson SA et al. (2010) reported that IL-6 null-mutant mice are relatively resistant to low dose LPS-induced pre-term delivery sufficient to induce PTB in wild-type mice. Furthermore, IL-6 is a direct regulator of prostaglandin E2 receptor (PGE2) in accordance with earlier reports showing that the administration of IL-6 to human decidual and amnion cells increases their output of PGE2, responsible of the onset of the labour (Robertson et al. 2010). Lactoferrin plays direct and indirect effects on cervical ripening. Nakayama et al. (2008) reported that, in a rabbit model, recombinant lactoferrin inhibits matrix metalloproteinase by a direct action through zinc chelation. It is relevant that matrix metalloproteinase and cytokines exert a negative influence on cervical length and that lactoferrin exerts various indirect actions, including the inhibition of cytokines in cervical ripening (Machnicki et al. 1993; Hasegawa et al. 2005).

Interventions to prevent pre-term labour, including bed rest, antibiotics, cervical cerclage have been largely unsuccessful (Berghella et al., 2011). Furthermore, more common therapies (i.e. beta-mimetics, atosiban, calcium channel blockers) are not always successful (Locci et al. 2006). Probably it could be due to the multifactorial aetiology of PTL. The evaluation of clinical and chemical markers could be able to tailor the appropriate intervention to the individual risk. To-date, the cascade of chemical mediators has not been considered a primary target in preventing PTL. Lactoferrin could play a crucial role in this field. In our hands, it has provided a decrease in cervical IL-6 concentration improving cervical length in patients with an inflammatory process

Table I. Effects of lactoferrin on IL-6 levels and cervical length in treated and untreated patients.

	IL-6 mean at admission (pg/mg)	IL-6 mean after treatment (pg/mg)	CL mean at admission (mm)	CL mean after treatment (mm)	Patients with uterine contractions <37 weeks
Treated	49.85	5.823	27.26	37.6	5/64 (9%)
Untreated	49.59	80.82	27.0	21.38	13/64 (20.3%)
<i>p</i> values	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.05

that ripened the cervix. Indeed, the rate of patients who showed uterine contractions before 37 weeks was significantly lower in the lactoferrin group. The consideration that our study group consisted of asymptomatic patients should be made. It has been underlined that the group of asymptomatic low risk women with high rate of late PTD is responsible for increasing PTD in developed countries (Sayres 2010). Wider studies should focus on this group of women to decrease the total number of PTD. Furthermore, in order to realise tailor-made therapies, we can hypothesise that, if our data is confirmed in the future, combined treatments targeting anomalies of both clinical and biochemical mechanisms could be the future in the treatment of PTL.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH et al. 2009. The worldwide incidence of pre-term birth: a WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 8:1-19.
- Bergbella V, Baxter JK, Hendrix NW. 2009. Cervical assessment by ultrasound for preventing pre-term delivery (Review). *The Cochrane Collaboration* 4:1-26.
- Bergbella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. 2011. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous pre-term birth: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 117:663-671.
- Bergbella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. 2007. Gestational age at cervical length measurement and incidence of pre-term birth. *Obstetrics and Gynecology* 110:311-317.
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JE, Petraglia E. 2009. Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences* 16:206-215.
- Crane JMG, Hutchens D. 2008. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict pre-term birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 31:579-587.
- Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J et al. 2001. The pre-term prediction study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous pre-term birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184:483-488.
- Hasegawa A, Otsuki K, Sasaki Y, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H et al. 2005. Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit pre-term delivery model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192:1038-1043.
- Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. 2003. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting pre-term birth: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 22:305-322.
- Kalan AM, Simhan HN. 2010. Mid-trimester cervical inflammatory milieu and sonographic cervical length. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203:126.e1-e5.
- Keeler SM, Kiefer DG, Rust OA, Vintzileos A, Atlas RO, Bornstein E et al. 2009. Comprehensive amniotic fluid cytokine profile evaluation in women with a short cervix: which cytokine correlates best with outcome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201:276.e1-e6.
- Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA, Wayock CB, Vintzileos AM, Hanna N. 2009. Is midtrimester short cervix a sign of intra amniotic inflammation? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 200:374.e1-374.e5.
- Locci M, Nazzaro G, Merenda M, Pisaturo ML, Lavisio B, Poppili R et al. 2006. Atosiban versus ritodrine used prophylactically in ICSI pregnancies to prevent pre-term birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 26:396-401.
- Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. 1993. Lactoferrin regulates the release of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in vivo. *International Journal of Experimental Pathology* 74:433-438.
- Mella MT, Bergbella V. 2009. Prediction of pre-term birth: cervical sonography. *Seminars in Perinatology* 33:317-324.
- Nakayama K, Otsuki K, Yakuwa K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K et al. 2008. Recombinant human lactoferrin inhibits matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-3 and MMP-9) activity in a rabbit pre-term delivery model. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research* 34:931-934.
- Ness A, Visintine J, Ricci E, Bergbella V. 2007. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened pre-term labor? A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197:426.e1-e7.
- Owen J. 2003. Evaluation of the cervix by ultrasound for the prediction of pre-term birth. *Clinics in Perinatology* 30:735-755.
- Owen J, Szychowski JM, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A et al. 2010. Does midtrimester cervical length \geq 25 mm predict pre-term birth in high-risk women? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203:393.e1-e5.
- Rauk PN, Friebe-Hoffmann U, Winebrenner LD, Chiao JP. 2001. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. *American Journal of Reproductive Immunology* 45:148-153.
- Robertson SA, Christiaens I, Dorian CL, Zaragoza DB, Care AS, Banks AM et al. 2010. Interleukin-6 is an essential determinant of on-time parturition in the mouse. *Endocrinology* 151:3996-4006.
- Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Shere DM. 1994. The pre-term labor syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 734:414-429.
- Sayres WG. 2010. Pre-term labor. *American Family Physician* 81:477-484.
- Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. 2010. Transvaginal cervical length measurement for prediction of pre-term birth in women with threatened pre-term labor: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 35:54-64.
- Vogel I, Alice R, Goepfert AR, Thorsen B, Skogstrand K, Hougaard DM et al. 2007. Early second-trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent pre-term birth. *Journal of Reproductive Immunology* 75:133-140.
- Voutsden N, Chandiramani M, Seed P, Shennan A. 2011. Interleukin-6 bedside testing in women at high risk of pre-term birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 24:1301-1304.
- Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. 2010. Inflammatory cytokines and spontaneous pre-term birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 116:393-401.
- Werner EE, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funal EF et al. 2011. Universal cervical length screening to prevent pre-term birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 38:32-37.
- Yakuwa K, Otsuki K, Nakayama K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K et al. 2007. Recombinant human lactoferrin has a potential to suppress uterine cervical ripening in pre-term delivery in animal model. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 275:331-334.

III LINEA DI RICERCA

L'ecocardiografia nel follow-up dei feti di pazienti affette da patologia autoimmune

Scopo della ricerca

Il blocco cardiaco congenito (BAV), condizione potenzialmente letale diagnosticabile in cuori fetali strutturalmente normali, è correlato al passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La tra la diciottesima e la ventiquattresima settimana di gestazione. La valutazione ecocardiografica con esami seriali per la misurazione degli intervalli di conduzione atrioventricolare è ritenuta un metodo utile per la sorveglianza di queste gravidanze ad alto rischio. Il follow-up di tali pazienti prevede ecocardiografia fetale settimanale dalla 18° alla 26° settimana di gestazione e successivamente ogni quattro settimane fino al parto per valutazione dell'intervallo P-R di conduzione atrioventricolare.

Obiettivo di tale studio è stato quello di valutare l'intervallo P-R dei feti a rischio di BAV a partire dalla diciottesima settimana sino a termine di gravidanza.

Inoltre abbiamo voluto testare una nuova tecnica Doppler, "double-gated Doppler sample volume", per la misurazione dell'intervallo P-R nei feti a rischio di blocco cardiaco congenito atrio-ventricolare (A-V) di madri con positività per autoanticorpi anti-SSA/RO.

I nostri dati dimostrano che una nuova ed attendibile tecnica può essere utilizzata nelle gravide con anticorpi anti-SSa positivi con feti a rischio di blocco cardiaco A-V congenito. Ovviamente, sono richiesti ulteriori e più ampi studi per validare tale metodica di campionamento sebbene i nostri dati preliminari ci portino a credere che la tecnica "dual Doppler" possa essere ritenuta efficace nella misurazione dell'intervallo P-R fetale, specialmente in quei feti in cui la posizione in utero sia sfavorevole alla misurazione dell'intervallo P-R con la tecnica convenzionale.

RISULTATI III LINEA DI RICERCA

- Follow-up ecocardiografico fetale nel management dei feti a rischio di blocco cardiaco congenito (BAV) associato a positività auto anticorpale SSA (Ro), SSB(La)

Nazzaro G., Pisaturo M.L., Miranda M., Salzano E., Improta F., Locci M.
Journal Prenatal Medicine Ottobre 2011

- Tecnica “dual Doppler” nella rilevazione dell’intervallo P-R nei feti a rischio di blocco cardiaco congenito atrio-ventricolare.

Nazzaro G., Pisaturo M.L., Miranda M., Salzano E., Improta F., Locci M.
Journal Prenatal Medicine Ottobre 2011

- **Miranda M.** e coll

Patologia autoimmune e gravidanza
ELI Medica, Napoli-dicembre 2010

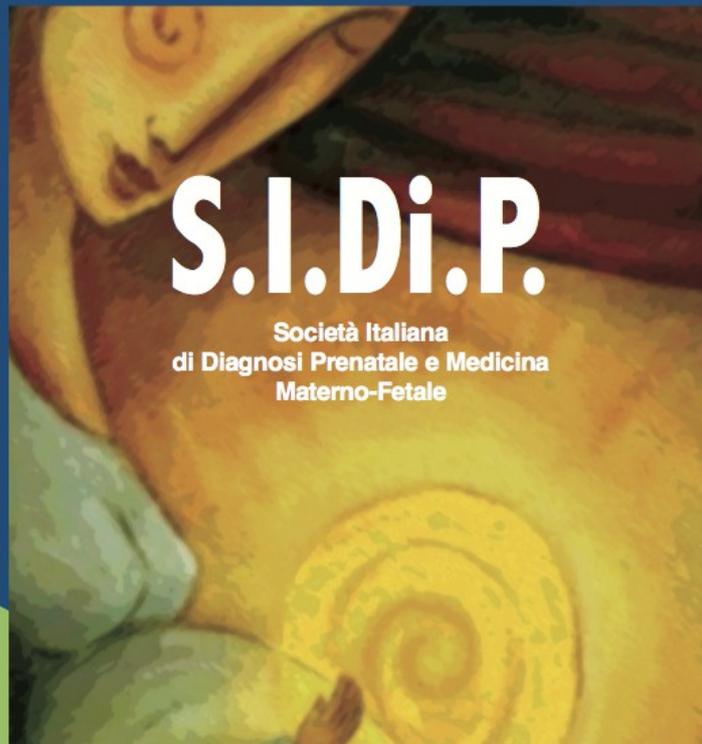
- **Miranda M.** e coll

Patologia autoimmune e rischio cardiaco fetale
ELI Medica, Napoli-dicembre 2010

Journal of Prenatal Medicine 2011; 4 (Supplement)

Abstract

3° Congresso Nazionale



26-28 ottobre 2011
ROMA Consiglio Nazionale delle Ricerche

Autoanticorpi tiroidei e parto pretermine. Nostra esperienza

G. Nazzaro, T. Palmieri, M. Miranda, M. Vaccarella, R. Iazzetta, E. Salzano, M. Tirone, M. Locci
Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Obiettivi: La gestione della patologia tiroidea in gravidanza rappresenta un frequente problema clinico. La presenza di autoanticorpi tiroidei è relativamente comune in donne di età riproduttiva, con una prevalenza compresa tra il 6-20%.

Scopo dello studio è valutare la correlazione tra parto pretermine e presenza/assenza di autoanticorpi tiroidei.

Materiali e metodi: Abbiamo condotto uno studio osservazionale da giugno 2008 a giugno 2010, su 110 gestanti. Le pazienti (pz) sono state selezionate in base a: gravidanza singola spontanea, normale sviluppo del feto all'ecografia del II trimestre, eutiroidismo. Le pz sono state divise in due gruppi: presenza di autoanticorpi tiroidei (gruppo A), assenza di autoanticorpi tiroidei (gruppo B) e seguite fino al parto. Sono stati messi in relazione la presenza o assenza di autoanticorpi tiroidei con l'esito della gravidanza (parto a termine o pretermine) e con il peso del neonato alla nascita. I dati ottenuti sono stati confrontati con il χ^2 test.

Risultati: 15/110 pz (14%) sono risultate appartenere al gruppo A e 95/110 (86%) al gruppo B. 6 pz del gruppo A (40%) hanno avuto un parto pretermine < 34W di gestazione, con peso alla nascita adeguato per l'epoca, 9/15 (60%) hanno partorito a termine e di queste, 3/9 (33%) hanno avuto un neonato di peso non adeguato per l'epoca gestazionale (LGA/SGA). 7/95 (7%) pz del gruppo B hanno avuto un parto pretermine < 34W di gestazione, con peso alla nascita adeguato per l'epoca e 4/88 (4%) hanno partorito a termine un neonato di peso non adeguato per l'epoca gestazionale (LGA/SGA).

Discussione: Dallo studio è emersa una correlazione positiva tra presenza di autoanticorpi tiroidei, anche senza alterazione tiroidea ormonale clinicamente manifesta, con il parto pretermine ($p < 0.0003$) e con alterazioni del peso alla nascita ($p < 0.015$).

Conclusioni: Stabilire un'associazione non implica comunque la determinazione di una certa relazione causa-effetto, poiché l'etiologia dell'aumentato tasso di parto pretermine e basso peso alla nascita da anticorpi antitiroide attualmente non è del tutto chiarita. In ogni caso, un sistematico screening degli anticorpi e un controllo periodico della concentrazione degli ormoni tiroidei può essere di valido aiuto per un corretto management di queste pazienti.

Tecnica "dual Doppler" nella rilevazione dell'intervallo P-R nei feti a rischio di blocco cardiaco congenito atrio-ventricolare

G. Nazzaro, M.L. Pisaturo, M. Miranda, E. Salzano, F. Improta, M. Locci
Affiliazione: Dipartimento Clinico Di Emergenza Ostetrica e Ginecologica e Medicina della Riproduzione, Urologia. Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Obiettivi: Testare un nuovo metodo per la misurazione dell'intervallo P-R nei feti a rischio di blocco cardiaco congenito atrio-ventricolare (A-V) di madri con positività per autoanticorpi anti-SSA/RO.

Metodi: La tecnica "double-gated Doppler sample volume" per la misurazione dell'intervallo P-R è stata utilizzata in 12 feti di gravide anti-SSA/RO positive tra la 24^a e la 26^a settimana di gestazione. È stato utilizzato, per le scansioni ecocardiografiche, un ecografo Hitachi Logos con sonda convessa da 3.75 MHz. Questo sistema è stato dotato della funzione "dual Doppler" ossia di un sistema equipaggiato di "doppia" funzione Doppler composto da due box di campionamento che possono essere posizionati su 2 diversi target contemporaneamente ottenendo quindi due differenti segnali Doppler; un volume campione Doppler è stato posizionato a livello della valvola mitrale e un altro volume campione è stato posizionato a livello della valvola aortica. L'intervallo di tempo che intercorreva dall'apertura della valvola mitralica all'apertura della valvola aortica rappresentava l'intervallo P-R di conduzione atrio-ventricolare. Il sistema ha captato e mostrato simultaneamente i segnali dai due differenti targets ed è stata ottenuta facilmente la misurazione. I dati delle misurazioni sono stati comparati con le misurazioni ottenute con la tecnica convenzionale "single-gated Doppler" nella stessa popolazione allo stesso momento.

Risultati: Nella nostra popolazione di feti a rischio di blocco cardiaco congenito A-V non è stata osservata alcuna dif-

ferenza nelle misurazioni degli intervalli P-R effettuate con le due tecniche, con dati assolutamente sovrapponibili tra le due metodiche di campionamento.

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che una nuova ed attendibile tecnica può essere utilizzata nelle gravide con anticorpi anti-SSa positivi con feti a rischio di blocco cardiaco A-V congenito. Ovviamente, sono richiesti ulteriori e più ampi studi per validare tale metodica di campionamento sebbene i nostri dati preliminari ci portino a credere che la tecnica "dual Doppler" possa essere ritenuta efficace nella misurazione dell'intervallo P-R fetale, specialmente in quei feti in cui la posizione in utero sia sfavorevole alla misurazione dell'intervallo P-R con la tecnica convenzionale.

Atosiban nel parto pretermine: effetti su IL-6 cervico-vaginale e cervicometria

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

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 17 mm. 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.

Ripetizione del trattamento con atosiban nelle gravidanze gemellari. Nostra esperienza

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

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

Obiettivo: 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. È 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)

Follow-up ecocardiografico fetale nel management dei feti a rischio di blocco cardiaco congenito (BAV) associato a positività auto anticorpale SSA (Ro), SSB(La)

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

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

Obiettivi: Il blocco cardiaco congenito (BAV), condizione potenzialmente letale diagnosticabile in cuori fetali strutturalmente normali, è correlato al passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La tra la diciottesima e la ventiquattresima settimana di gestazione. La valutazione ecocardiografica con esami seriali per la misurazione degli intervalli di conduzione atrioventricolare è ritenuta un metodo utile per la sorveglianza di queste gravidanze ad alto rischio. Il follow-up di tali pazienti prevede ecocardiografia fetale settimanale dalla 18° alla 26° settimana di gestazione e successivamente ogni quattro settimane fino al parto per valutazione dell'intervallo P-R di conduzione atrioventricolare. Obiettivo di tale studio è stato quello di valutare l'intervallo P-R dei feti a rischio di BAV a partire dalla diciottesima settimana sino a termine di gravidanza.

Metodi: 6 gravide con autoanticorpi SSA(Ro), SSB (La) sono state reclutate presso il nostro ambulatorio di gravidanza a rischio all'inizio del II trimestre di gravidanza (18-20 settimane). Esami ecocardiografici fetali, con misurazione dell'intervallo P-R di conduzione A-V sono stati effettuati settimanalmente fino a termine di gravidanza.

Risultati: In 1 dei 6 feti è stata osservata una progressione del blocco cardiaco congenito da blocco di I grado a blocco completo dalla 29° alla 32° settimana. In un altro feto c'è stata una progressione dal blocco cardiaco di I grado al blocco completo dalla 26° alla 28° settimana. Nei rimanenti 4 feti è stata osservata una regressione da blocco di II grado a blocco di I grado con conseguente completa normalizzazione a fine gravidanza.

Conclusioni: Nella nostra esperienza l'ecocardiografia fetale eseguita settimanalmente anche dopo la 26° settimana ha permesso la diagnosi di anomalie potenzialmente letali in questi feti a rischio di BAV. Pertanto sono necessari ulteriori studi al fine di valutare l'efficacia di un monitoraggio intensivo anche nel II e nel III trimestre di gravidanza.

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

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

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

Obiettivi: Il parto pre-terminale rappresenta la principale causa di morbilità 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.

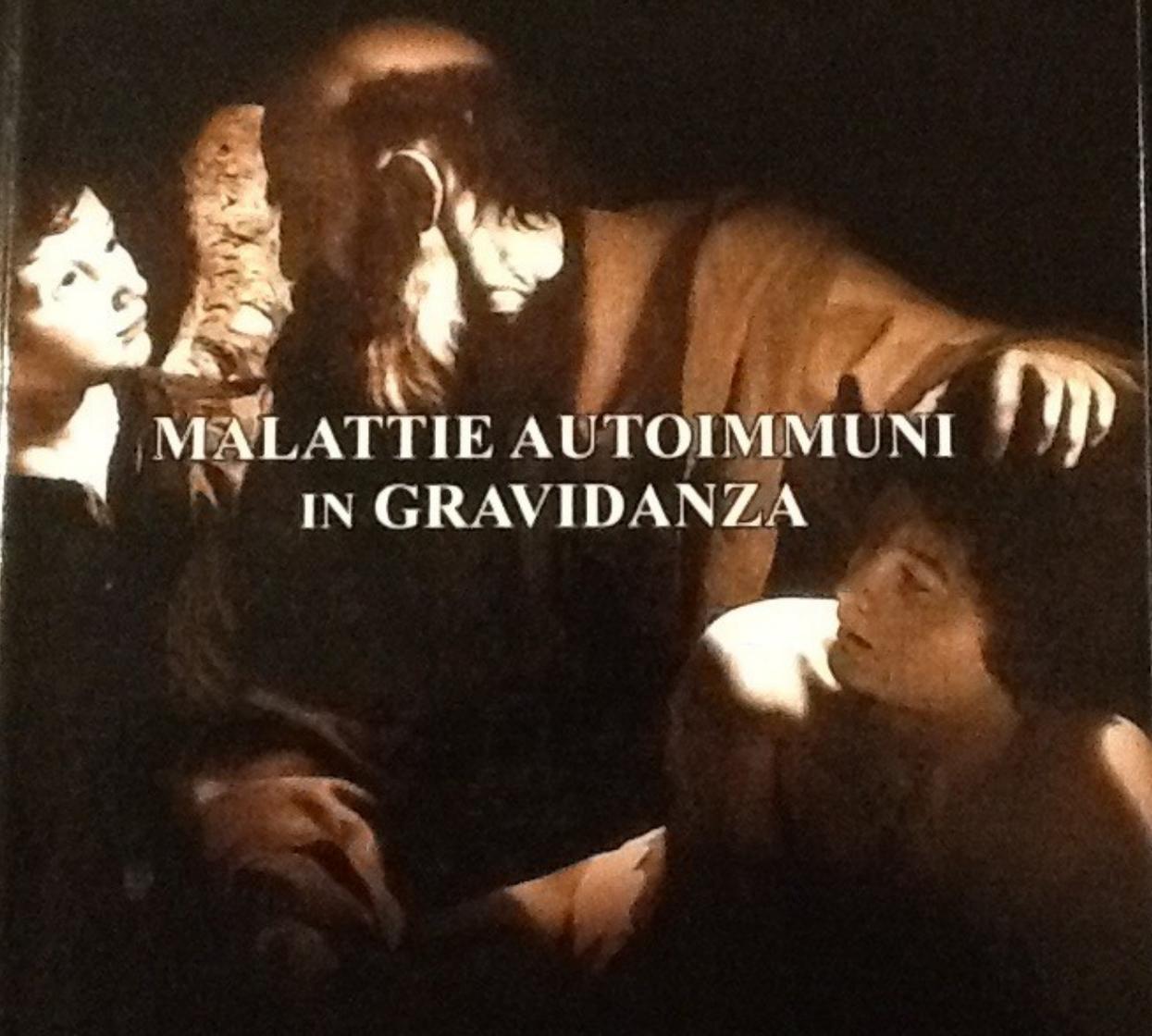
Risultati: L'epoca gestazionale media al parto è stata di 31 settimane per le pazienti del gruppo A, di cui un parto a 22 settimane per pPROM. Le pazienti del gruppo B hanno espletato il parto ad un'epoca media di 34,5 settimane. Tale dato è apparso statisticamente significativo ($p < 0,05$).

Discussione: Molti studi hanno validato l'attendibilità dell'ecografia transvaginale nella predizione del rischio di parto pretermine, una lunghezza cervicale inferiore a 25 mm 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.

M. LOCCI G. NAZZARO

G. DE PLACIDO

R. SCARPA



**MALATTIE AUTOIMMUNI
IN GRAVIDANZA**

M. LOCCI
G. NAZZARO
R. PALUDETTO

L. POSTIGLIONE
R. PELUSO
M. L. PISATURO

M. MIRANDA
L. CAPASSO
F. RAIMONDI



E.L.I. MEDICA

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 auto-anticorpi 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 erythematosus: 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 discolde
Fotosensibilità
Ulcere orali
Artrite (pollartrite 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-ds DNA 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	+++	-
Iperensione	+/-	+++
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 (pPPROM) 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)

Lipertensione 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 pediatrico (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

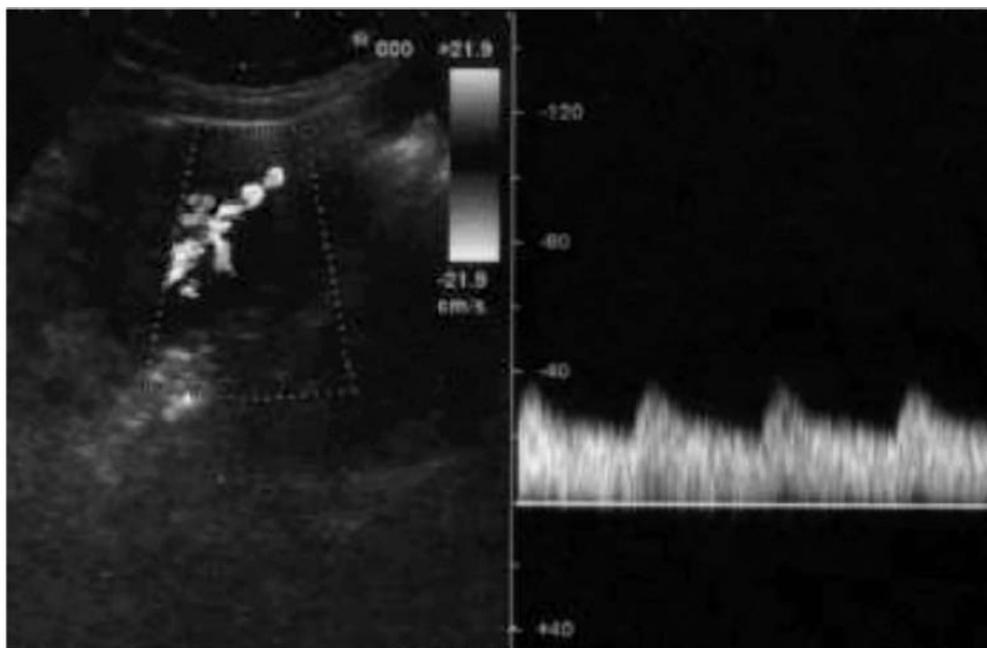


Figura 1. Flussimetria Doppler dell'arteria uterina nel secondo trimestre normale, con bassa impedenza al flusso.

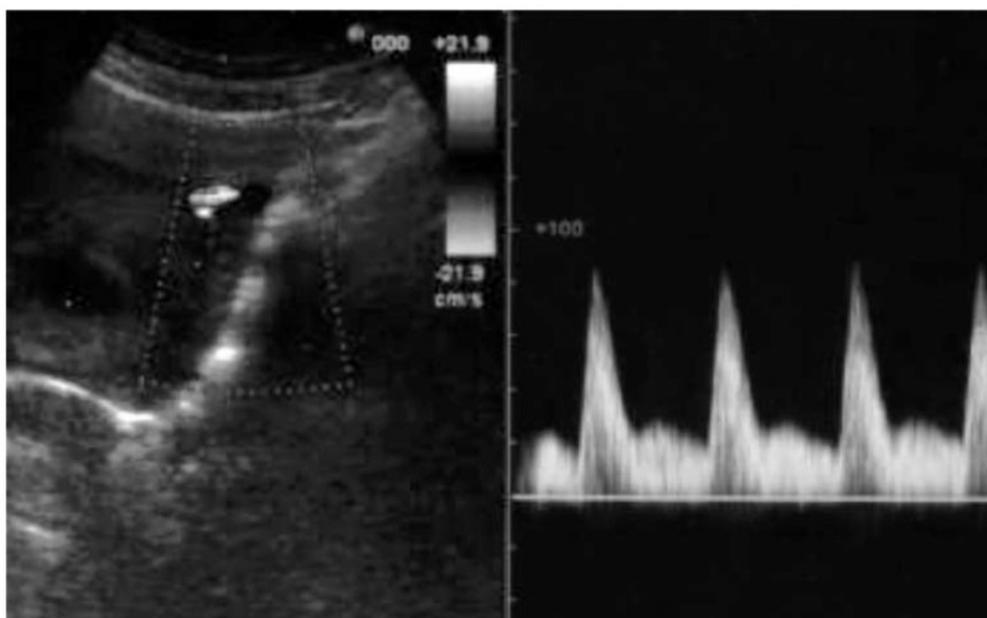


Figura 2. Flussimetria Doppler dell'arteria uterina nel secondo trimestre con alti indici di resistenza e notch proto diastolico, indice di rischio aumentato di patologia ipertensiva gestazionale.

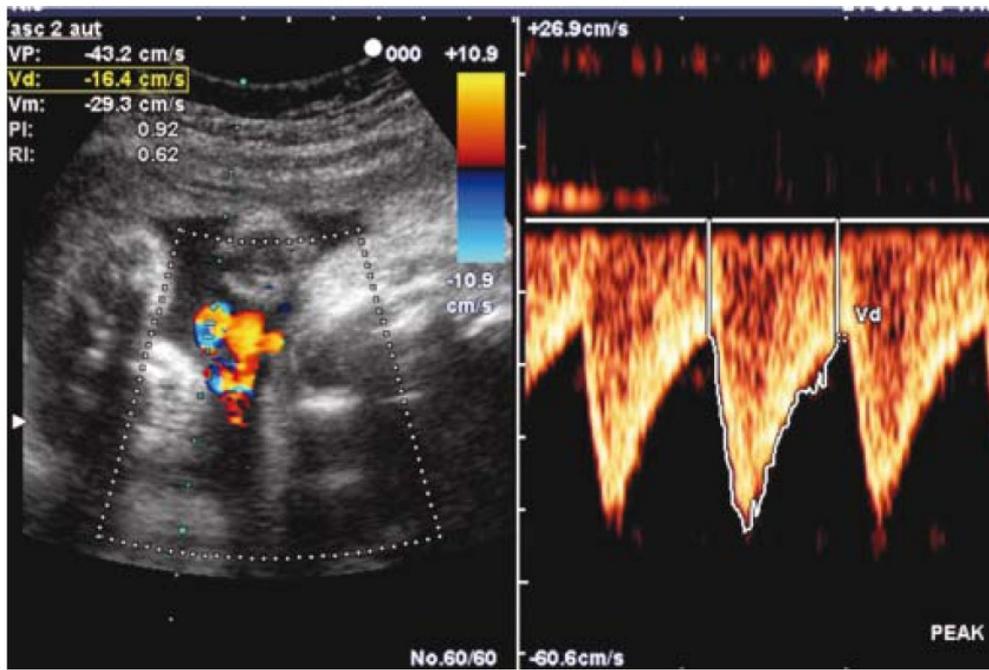


Figura 3. Flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale normale, con bassa impedenza al flusso.

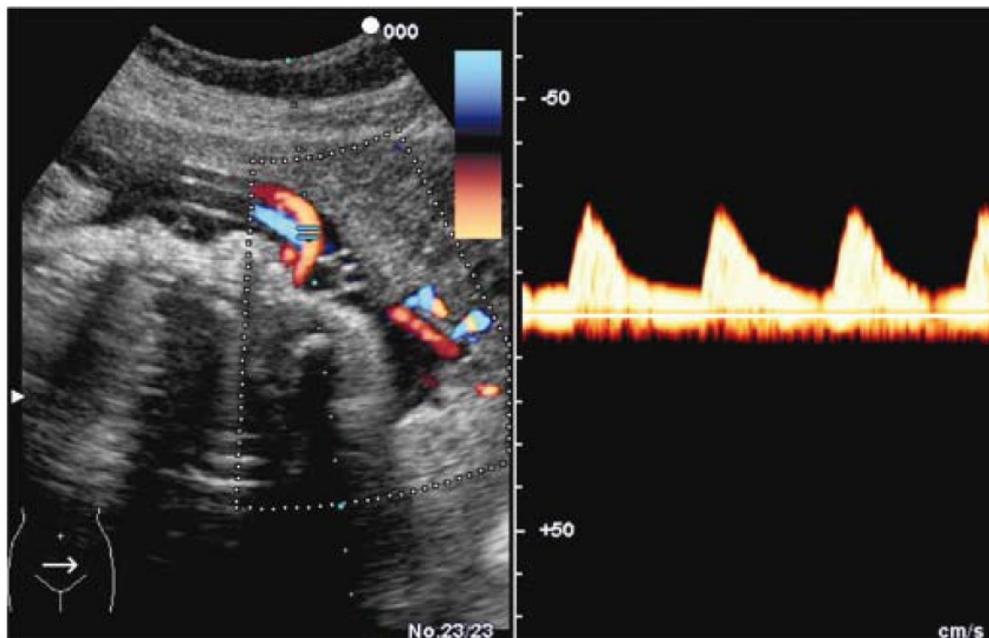


Figura 4. Flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale con aumento delle resistenze al flusso, si osserva riduzione della velocità diastolica, indice di alterazione placentare.

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 piú 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 dei 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^o e la 32^o 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 funneling.

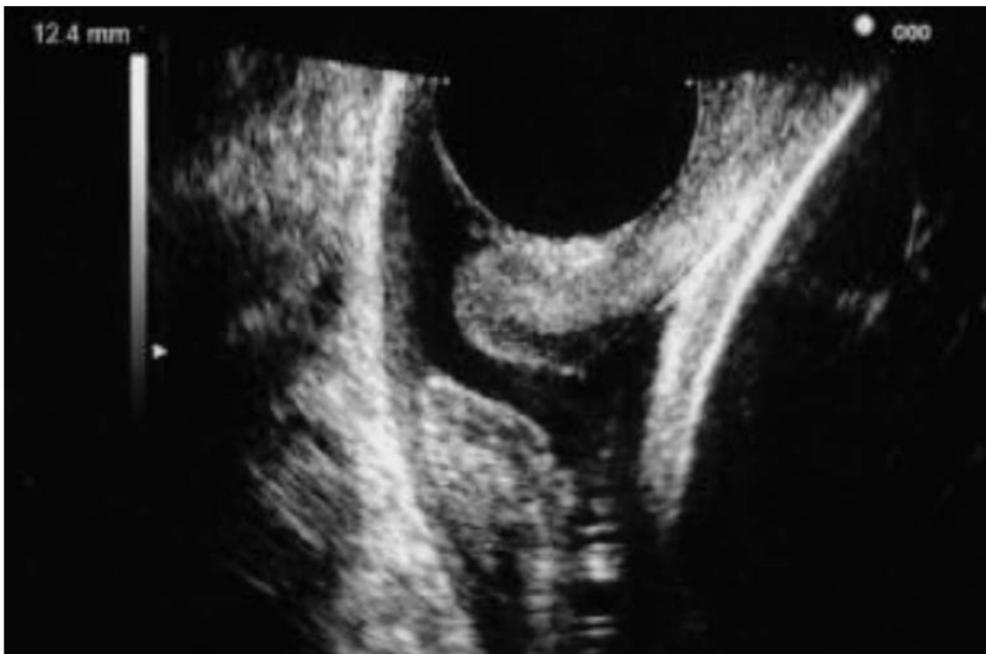


Figura 8. Collo dell'utero quasi scomparso con canale cervicale completamente beante e lunghezza totale della cervice 12.4 mm.

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^o; alla 28-30^o e alla 32-34^o 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/l).

In caso di BAV fetale si somministrano corticosteroidi che attraversano la placenta in forma attiva come il betametasone (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	Catarreristiche 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 causa di 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, trombocipenia 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^o 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^o 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 ricutizzazione 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 materno 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 Sjögren 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 durino precnancy". 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 liupus 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 precnancy". 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 RF. 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. BURROWS, *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.

Capitolo 4

Patologia autoimmune e rischio cardiaco fetale

GIOVANNI NAZZARO, MARIAVITTORIA LOCCI, MARIA LAURA PISATURO,
MARILENA MIRANDA, PAOLA LAVISCIO, TERESA PALMIERI,
MONICA TIRONE, GIUSEPPE DE PLACIDO

Le malattie autoimmuni in gravidanza sono associate ad un aumentato rischio di anomalie della conduzione atrio-ventricolare cardiaca fetoneonatale. Il blocco cardiaco congenito, condizione potenzialmente letale, non associato a patologia malformativa cardiaca, è correlato al passaggio transplacentare di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La tra la diciottesima e la ventiquattresima settimana di gestazione. La frequenza del blocco cardiaco congenito riportata in letteratura in gravide positive per anti-SSA/Ro e anti-SSB/La è del 2%. Il rischio sembra essere minore per le pazienti affette da Lupus Eritematoso Sistemico e più alto nelle pazienti con sindrome di Sjögren primitiva o con Connettivite indifferenziata o ancora in donne gravide asintomatiche ma con positività anticorpale (1). Il rischio di ricorrenza del blocco cardiaco atrioventricolare (BAV) congenito in presenza di germani affetti risulta essere del 15-20% (2). L'importanza della diagnosi prenatale del blocco cardiaco congenito è legata all'alto tasso di mortalità pari al 20%, ed all'altissimo tasso di morbilità, 60%. La morbilità è legata soprattutto alla possibile evoluzione dell'anomalia di conduzione verso un quadro di cardiomiopatia dilatativa. La maggior parte dei bambini necessita dell'impianto di un pacemaker alla nascita. La diagnosi prenatale, prima delle ventisei settimane di gestazione, di anomalie della conduzione in assenza di anomalie strutturali cardiache, è predittiva in più dell'85% dei casi, indipendentemente dallo stato di salute materno, di presenza in circolo di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La, pertanto la presenza di tali autoanticorpi è un marker per cardiomiopatia fetale Ig G mediata (3). Da un punto di vista classificativo si distinguono il blocco atrioventricolare congenito di I, II e III grado. Il BAV di I grado è caratterizzato da un ritardo della conduzione atrio-ventricolare conservando tuttavia la conduzione di tutti gli impulsi atriali ai ventricoli; è una condizione benigna ed è rara la sua evoluzione verso gradi maggiori di blocco. Il

blocco cardiaco atrioventricolare di II grado consiste in una interruzione intermittente della conduzione degli impulsi atriali ai ventricoli; la prognosi è determinata dalla sede del blocco e dalla coesistenza o meno della cardiomiopatia secondaria. La diagnosi in utero consente di effettuare anche un counselling appropriato con l'ausilio di un cardiologo pediatra per la valutazione di un eventuale impianto di pacemaker alla nascita. È bene sottolineare che tale blocco presenta un'elevata incidenza di progressione verso un BAV di III grado con un alto rischio di morte improvvisa. Nel BAV di III grado (o completo) nessun impulso atriale raggiunge i ventricoli; i ventricoli hanno una frequenza propria determinata da un segnapassi autonomo. Una frequenza cardiaca fetale inferiore a 55 bpm sembra essere associata ad una prognosi peggiore anche per possibile comparsa di idrope fetale (4). I fattori prognostici del blocco cardiaco congenito sono riportati nella tabella 1.

Diagnosi intrauterina
Frequenza cardiaca <55bpm
Basso peso alla nascita
Nascita pretermine
Sesso maschile
Idrope fetale
Fibroelastosi miocardia
Diminuita funzione ventricolare

Tabella 1. Fattori di rischio di morte fetoneonatale in presenza di BAV.

La valutazione ecografica dell'intervallo PR rilevante un prolungamento di quest'ultimo risulta essere diagnostico (> 0,150 sec).

La tecnica ultrasonografica prevede la valutazione del tempo di conduzione atrio-ventricolare effettuando il campionamento del Doppler pulsato a livello del ventricolo sinistro, alla giunzione tra la parete ventricolare ed il lembo anteriore della valvola mitrale nel tratto di efflusso in una scansione 5 camere (fig. 1). Le nuove apparecchiature ecografiche dispongono anche di un sistema equipaggiato di "doppia" funzione Doppler, composto da due box di campionamento che possono essere posizionati su diversi target individuanti contemporaneamente quindi due differenti segnali Doppler: un volume campione Doppler viene posizionato a livello della valvola mitrale e un altro volume campione viene posizionato a livello della valvola aortica (fig. 2) L'intervallo di tempo tra l'apertura delle due valvole rappresenta l'intervallo PR. La modalità M mode, utile ed ac-

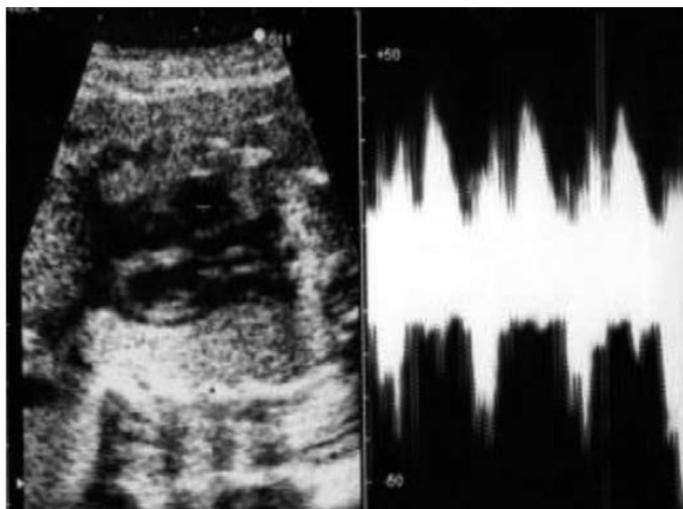


Figura 1. Campionamento del Doppler pulsato in una scansione 5 camere.

curata nella misurazione delle frequenza cardiaca fetale può altresì consentire la valutazione della contrattilità cardiaca dando una valutazione prognostica dell'evoluitività del BAV verso un quadro di cardiomiopatia. L'ecocardiografia fetale monodimensionale mostra una diversa e più elevata frequenza delle contrazioni della parete atriale rispetto alla bassa frequenza di contrazione della parete ventricolare, ossia dimostra una dissociazione tra contrazione della parete atriale e movimento sistolico delle cuspidi valvolari. È possibile misurare il tempo meccanico di conduzione AV dal profilo Doppler mitro-aortico (normalmente 0.12 ± 0.02 sec) e la funzione globale ventricolare sinistra. La diagnosi precoce del blocco cardiaco congenito può consentire di instaurare un trattamento farmacologico con steroidi che sembra inibire la progressione del blocco di I e II grado verso il blocco completo. La presenza di anticorpi materni anti-SSA/Ro e anti-SSB/La

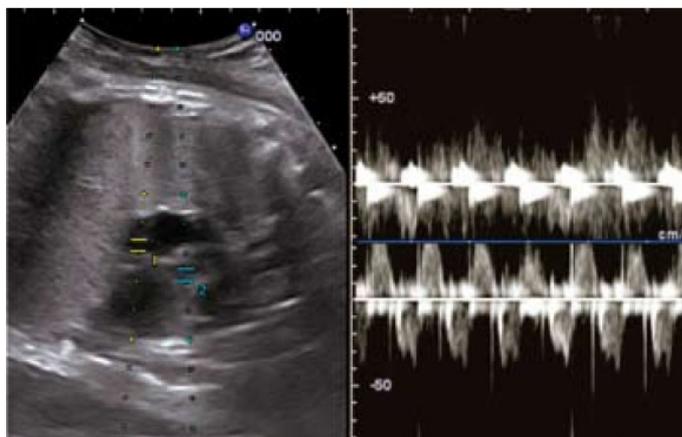
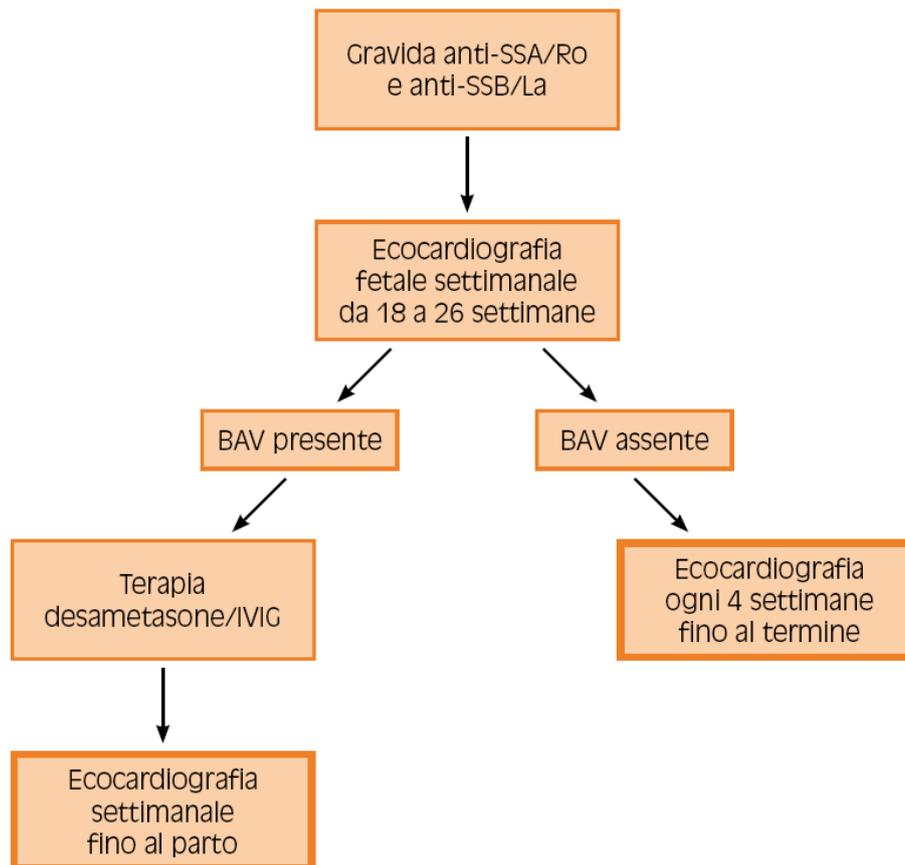


Figura 2. Due box di campionamento per due differenti segnali Doppler.

rappresenta pertanto un'indicazione all'esame ecocardiografico prenatale e al follow-up ecocardiografico al fine di rilevare un blocco cardiaco potenzialmente reversibile (5). Nelle gravide con positività autoanticorpale è necessario effettuare il monitoraggio con esame ecocardiografico fetale settimanale dalla diciottesima alla ventiseiesima settimana di gestazione e, successivamente, ogni 4 settimane, della conduzione atrio-ventricolare e della funzione ventricolare. In uno studio prospettico in cui l'esame ecocardiografico prenatale è stato effettuato settimanalmente tra 18 e 24 settimane di gestazione in donne positive per Ro52, le madri con livelli più elevati di anti-P200 presentavano feti con intervalli atrio-ventricolari significativamente più lunghi. L'esperienza del nostro gruppo sulle modalità di monitoraggio ecocardiografico di tali pazienti è riportata nella flow-chart qui di seguito.



Diversi studi in letteratura effettuati in vitro su cuore umano isolato riportano gli effetti aritmogeni di anti-SSA/Ro anti-SSB/La. I meccanismi fisiopatologici

autoimmuni descritti che determinano l'insorgenza di un disturbo del ritmo possono essere distinti in diretti ed indiretti; i meccanismi indiretti del danno sono rappresentati dall'ischemia e dal danno miocardico secondari alla presenza di anticorpi verso antigeni presenti su strutture vascolari e nervose, questi quindi determinano miocardite ed emorragia. L'azione diretta è invece dovuta ad anticorpi materni verso gli aminoacidi 200-239 (P200) della proteina Ro52 (anticorpi anti-Ro52 purificati); questi inducono un blocco AV inibendo l'entrata del calcio attraverso il legame alla subunità alfa 1 dei canali del calcio tipo L a livello dei cardiociti ventricolari; i canali del Ca di tipo L svolgono un importante ruolo nell'azione di propagazione del potenziale di membrana a cui fa seguito l'accoppiamento eccitazione-contrazione; la densità di tali canali su cardiociti di feti cronicamente esposti in utero ad autoanticorpi è ridotta; questo meccanismo fa parte di quella che viene definita teoria elettrofisiologica del blocco cardiaco congenito. Un'altra teoria riguardante il danno responsabile del blocco è la teoria infiammatoria in cui l'apoptosi "inefficiente" durante lo sviluppo cardiaco fetale rappresenta il fattore centrale. Importante è definire la struttura antigenica per poter meglio comprendere i meccanismi fisiopatologici; l'antigene Ro /SSA è costituito da una proteina di 52 kDa (Ro52) e una proteina non-omologa di 60kDa (RO60), queste legano quattro singoli RNA citoplasmatici; l'antigene La/SSB è una singola proteina 48 kDa. La funzione di maturazione del RNA polimerasi III trascrizionale ed il ruolo della RO60 nel controllo di qualità è noto da qualche tempo, ma la funzione di Ro52 non è completamente chiara; ad esempio il suo ruolo di ligasi nel processo di ubiquitinazione è stato definito solo di recente. Ro52 appartiene alla famiglia delle proteine che hanno due domini "zinc-binding", un motivo, un "ring", una B-box, oltre ad una regione a spirale. Il motivo, il "ring" e la B-box sono stati identificati come unità strutturata di parziale degradazione proteolitica e legante zinco, nonché come la sequenza "linker" tra l'anello e la B-Box; queste regioni hanno dimostrato di essere fondamentali per il ripiegamento completo della proteina. È stato riportato in vivo e in vitro, che l'iperespressione di Ro52 in cellule trasfettate porta alla diminuzione della proliferazione ed a una maggiore sensibilità alla morte cellulo-mediata, suggerendo un ruolo biologico di Ro52 nel processo di crescita cellulare e/o apoptosi. I dati presenti in letteratura suggeriscono che l'accumulo di anticorpi diretti contro Ro52, ed in particolare verso epitopi all'interno della proteina, potrebbe avere un ruolo cruciale nell'indurre il danno cardiaco e quindi il blocco atrio-ventricolare. Studi recenti evidenziano che il rischio è più elevato nelle donne in cui l'attività anti-Ro è mirata alla componente 52 kDa dell'antigene piuttosto che alla componente 60 kDa, in particolare è più elevato nelle donne in cui la risposta anti-

corpale è diretta verso gli aminoacidi 200-239 (P200) della proteina 52 kDa. Il legame antigene anticorpo sui cardiociti apoptotici potrebbe amplificare la cascata infiammatoria. Molti autori hanno riportato come nuovo elemento nel determinismo del danno e quindi del blocco la suscettibilità del feto o una resistenza geneticamente determinata; emergenti dati clinici e sperimentali suggeriscono un modello a 2 stadi per lo sviluppo del blocco cardiaco congenito (fig. 3). In una prima fase, gli anticorpi anti Ro52 si legano ai cardiomiociti fetali, si ha blocco dei canali del calcio, sovraccarico cellulare di questo e conseguente apoptosi. Nei feti con geni di suscettibilità come il polimorfismo Leu10 TGFbeta, la deposizione di anticorpi in un secondo stadio porta a una reazione infiammatoria diffusa con conseguente fibrosi e calcificazione e con i risultati clinici di un blocco AV di terzo grado. In feti non suscettibili geneticamente, dotati di geni di resistenza, non si osserva nessun danno permanente e di conseguenza una reversibilità del dato clinico del blocco atrio-ventricolare. Nel cardiomiocita apoptotico, anticorpi La possono legarsi alle proteine esposte sulla superficie della cellula morente contribuendo all'ambiente proinfiammatorio, all'infiltrazione di macrofagi, alla secrezione di citochine proinfiammatorie e profibrotiche tra cui il TGFbeta (6). Questa risposta infiammatoria potrebbe essere abbastanza forte da progredire verso la fibrosi e la calcificazione dei tessuti in feti geneticamente suscettibili. All'inizio della cascata patogenetica, si ha traslocazione di Ro/SSA-antigene di superficie delle cellule per legame ad auto-anticorpi materni. La successiva fagocitosi delle cellule opsonizzate da macrofagi del tessuto induce la secrezione di citochine proinfiammatorie e di citochine pro-fibrotica (TNFa, TGFb) che producono un danno cardiaco irreversibile, ossia la formazione di cicatrici (6). Un passo fondamentale sarà ora individuare le molecole bersaglio verso cui sono diretti gli Ab "Ro52-block", che potrebbero dare indizi sul motivo per cui solo il cuore fetale e non quello materno è interessato, nonché dare dettagli molecolari sulla patogenesi e la progressione della malattia nel feto.

L'identificazione dei fattori fetali, oltre TGFbeta che determinano il blocco cardiaco fornirà importanti informazioni sulle possibili opzioni terapeutiche.

Presidi terapeutici

Nelle pazienti gravide con patologia autoimmune e positività anti-SSA/Ro anti-SSB/La, se vi sono segni di blocco incompleto o di cardiomiopatia è possibile somministrare desametasone 4-10mg/die x os; un recente studio osservazionale PRIDE (Prospective Evaluation of Fetuses With Autoimmune-Associated

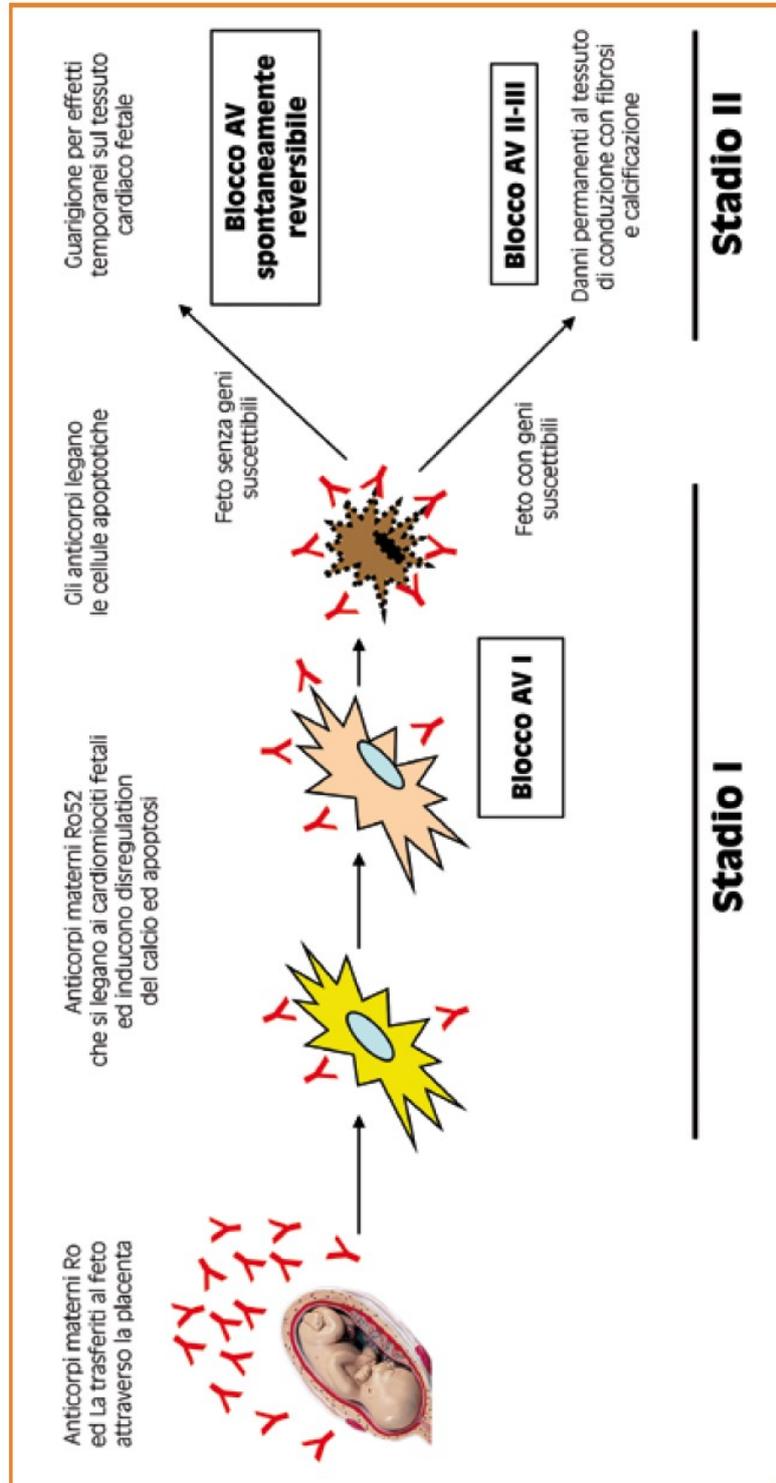


Figura 3. Patogenesi in due stadi del BAV.

Congenital Heart Block Followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation) ha valutato le modifiche ecograficamente rilevate dell'intervallo PR in gravide con reattività nei confronti del peptide aa 200-239 di Ro 52 (p200); nelle pazienti con alterazioni dell'intervallo la somministrazione del desametasone ha determinato un miglioramento delle condizioni fetali nel 87,5% dei casi, con una scomparsa del blocco AV nel 13% dei casi (7).

È importante però sottolineare che una recente Cochrane mostra che il beta-metasone e non il desametasone riduce in modo significativo la mortalità neonatale.

La decisione dell'utilizzo del desametasone deve comunque tener conto dei potenziali effetti negativi della somministrazione prolungata di steroidi prenatali. L'esposizione prenatale agli steroidi ha sollevato preoccupazioni per il rischio riportato in letteratura di restrizione della crescita fetale soprattutto a carico della circonferenza cranica, disturbi dello sviluppo neurologico, e maggior prevalenza di oligoidramnios. Tuttavia due ampi studi randomizzati controllati non riportano differenze di peso alla nascita o di circonferenza cranica in feti trattati per rischio di parto pretermine con una sola dose di corticosteroidi (profilassi di Liggins) e feti trattati con più dosi (gli studi hanno previsto però la somministrazione intramuscolare); tralaltro uno studio con casistica però più esigua non ha riportato ritardo dello sviluppo neurologico in bambini le cui madri positive per anti-SSA/Ro-SSB/La, avevano assunto desametasone ad alto dosaggio in un contesto simile a quello degli studi sopraesposti. È bene poi sottolineare che prematurità e restrizione di crescita sono risultati comuni nei feti e nei bambini affetti da BAV. Altro presidio terapeutico è rappresentato dall'utilizzo delle Immunglobuline e.v. ad alte dosi anti SSA/Ro in caso di fallimento della terapia con desametasone. Anche la somministrazione materna di simpaticomimetici come la ritodrina o il salbutamolo è un efficace trattamento per aumentare la frequenza cardiaca fetale ventricolare (del 10% in più). L'uso dei simpaticomimetici potrebbe essere un'opzione ragionevole in feti con bassa frequenza cardiaca ventricolare e con i primi segni di idrope; questi farmaci possono infatti prevenire lo sviluppo gravi quadri di anasarca.

Profilassi farmacologica del blocco cardiaco congenito

La problematica emergente più importante per quel che riguarda il BAV sembra essere oggi la gestione di un gravidanza successiva alla nascita di un figlio affetto; ricordiamo infatti che il tasso di recidiva è del 16%. In letteratura è ripor-

tato l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e corticosteroidi per prevenire lo sviluppo di BAV in madri ad alto rischio (anti-Ro/SSA-positivo e precedenti gravidanza con BAV (8); in particolare il protocollo utilizzato prevede il trattamento con IVIG 1 g/kg a quattordici e diciotto settimane di gestazione, in associazione con il prednisone, iniziato alla quattordicesima settimana di gestazione, alla dose di 40 mg al giorno, quindi ridotto a 20 mg al giorno a sedici settimane e 10 mg/die a ventiquattro settimane fino a termine di gravidanza. Il meccanismo con cui le IVIG potrebbero impedire il danno tissutale è rappresentato dall'aumentata eliminazione di anti-Ro ed anti-La materni (regolazione idiotipo-anti-idiotipo), diminuzione del trasporto transplacentare di anticorpi, molto probabilmente per blocco dei recettori Fc placentari, e modulazione inibitoria della segnalazione ai macrofagi con conseguente riduzione della risposta infiammatoria (9). Il protocollo con IVIG sembra ridurre il tasso di recidiva di BAV in tali pazienti; il più importante studio prospettico presente in letteratura sul trattamento con IVIG alle gravide con anticorpi anti-Ro/SSA e precedente gravidanza con BAV ha valutato un particolare regime farmacologico, ossia l'infusione di IVIG 0,4 g/kg a dodici, quindici, diciotto, ventuno e ventiquattro settimane di gravidanza. L'incidenza di effetti indesiderati con l'impiego di IVIG è compresa tra 1% e il 15% (10). I più comuni effetti collaterali connessi con l'infusione sono la cefalea, la febbre e le vampate di calore, solitamente però lievi e transitori. Altri eventi avversi più frequenti sono alterazioni della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta collegate al diabete presente. Al fine di minimizzare gli effetti renali, tutte le pazienti devono essere ben idratate. Anche eventi tromboembolici sono descritti associati all'infusione di IVIG. L'utilizzo di IVIG nelle donne ad alto rischio ha comunque mostrato una percentuale di recidiva del 12,5% (10).

Concludendo per ciò che riguarda la profilassi della ricorrenza di BAV in una gravida con precedente feto affetto è bene sottolineare che i corticosteroidi non sono raccomandati per prevenire il BAV ed altri studi sono necessari per la valutazione dell'efficacia preventiva delle IVIG.

Bibliografia

1. A. BRUCATO, M. FRASSI, F. FRANCESCHINI et al. (2001), *Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women*. *Arthritis Rheum* 44: 1832-1835.
2. D.G. SOLOMON, A. RUPEL, J.P. BUYON (2003), *Birth order, gender and recurrence rate in*

- autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling.* *Lupus* 12: 646-647.
3. J.P. BUYON, R.M. CLANCYL and D.M. FRIEDMAN (2009), *Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk.* *Journal of Internal Medicine* 265; 653-662.
 4. R.M. GLANCY (2005), *Arthritis Rheum Maternal Antibody Responses to the 52-kd SSA/Ro p200 peptide and the Development of Fetal Conduction Defects.* *ArthritisRheumatism* vol. 52, no. 10, pp. 3079-3086.
 5. E.T. JAEGGI, L.K. HORNBERGER, J.F. SMALLHORN, J.C. FOURON (2005), *Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease: combined experience of two tertiary care centers and review of the literature.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 26(1): 2-3.
 6. M. WAHREN-HERLENIUS and S. SONESSON (2006), *Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block.* *Current Opinion in Immunology* 2006, 18: 690-696.
 7. D.M. FRIEDMAN et al. (2009), *Prospective Evaluation of Fetuses With Autoimmune-Associated Congenital Heart Block Followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study.* *The American Journal of Cardiology* 103: 1102-1106.
 8. R. KAAJA, H. JULKUNEN (2003), *Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al.* *Arthritis Rheum*; 48: 280-1.
 9. A. BRUCATO (2008), *Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers.* *Rheumatology* 47: iii35-iii37.
 10. I. KNEZEVIC-MARAMICA, M.S. KRUSKALL (2003), *Intravenous immune globulins: an update for clinicians.* *Transfusion*; 43: 1460-80.

IV LINEA DI RICERCA

Nuove tecnologie ecografiche nella valutazione preoperatoria delle malformazioni uterine

Scopo della ricerca

Confrontare la vascolarizzazione dell'utero setto completo o parziale con quella dell'utero bicorni. In particolare la nostra attenzione si è concentrata sul contributo del 3D Power Doppler nella diagnosi differenziale tra le due anomalie mulleriane valutando il decorso dei vasi uterini.

Ad una ricostruzione ecografica tridimensionale i pattern vascolari delle due malformazioni uterine sembrano avere un decorso differente all'interno del corpo dell'utero. Questa differente distribuzione della rete vascolare uterina, può consentirci una diagnosi differenziale senza dover ricorrere ad indagini di secondo livello (laparoscopia e RMN).

Materiali e Metodi

109 donne con duplicazione completa della cavità uterina sono state selezionate per questo studio tra giugno 2003 e maggio 2010. Lo studio è stato eseguito presso il Laboratorio di Ecografia del nostro Dipartimento (Dipartimento di Scienze Ostetriche Ginecologiche Urologiche e Medicina della Riproduzione, Ospedale Universitario "Federico II" Napoli). Le pazienti sono state reclutate tra le coppie infertili nel Centro di Medicina della Riproduzione del nostro Dipartimento. Tutte loro avevano ricevuto la diagnosi conclusiva di malformazione uterina, in particolare di utero setto completo o utero bicorni, tramite indagini isteroscopiche e laparoscopiche.

Per lo studio sono stati selezionati 73 casi di utero setto completo, senza duplicazione del collo dell'utero e della vagina, e 36 casi di utero bicorni-unicolle. I criteri di inclusione delle pazienti allo studio sono stati:

- nullipare,

- assenza di fibromi uterini e polipi endometriali,
- anamnesi negativa per pregressi interventi chirurgici.

Per la valutazione ecografica delle pazienti selezionate, sono stati utilizzati tre sistemi ecografici: un ecografo HD11 XE Philips, un ecografo ACCUVIX Medison ed un ecografo Medison ACCUVIX V20. Tutte le nostre pazienti sono state sottoposte ad ecografia transvaginale bidimensionali (2D) e tridimensionale (3D) e all' esame Power Doppler dell'utero. Le frequenze fondamentali con cui abbiamo lavorato sono state frequenze di 5-7,5 Mhz. I parametri Power Doppler sono stati i seguenti:

- PRF 1,5-5 kHz
- High pass filter 50 Hz
- ROI nel Power Doppler (regione di interesse) 4-6 cm.

Le nostre pazienti sono state valutate con sonda ecografica transvaginale. Solamente in 4 pazienti è stata evidenziata l' impossibilità nell' eseguire l' ecografia con sonda transvaginale. Questa evenienza non le ha escluse dallo studio. Tali pazienti sono state valutate con la scansione ecografica transaddominale con una sonda convex da 3,5 Mhz e a vescica piena.

La nostra valutazione è iniziata con una scansione trasversale dell'utero per rilevare contemporaneamente le due emi-cavità uterine. Muovendo la sonda in senso cranio-caudale è possibile notare come l'ecolinea endometriale si sdoppi. Abbiamo proseguito con la ricostruzione tridimensionale dell' organo. Inizialmente con la sonda transvaginale 2D abbiamo visualizzato l' utero ed ottenuto una sua scansione sagittale. In tale scansione è stata eseguita la valutazione 3D, rispettando i seguenti criteri:

- il riquadro A: scansione sagittale
- il riquadro B: scansione assiale
- il riquadro C: scansione coronale.

L' immagine nel riquadro A è ottimizzata e la green line è adattata al piano curvo della cavità uterina in modo da essere posizionata sull' endometrio. La posizione

della green line è verificata nel riquadro B. In tal modo otteniamo una ricostruzione tridimensionale dell' utero che può essere ruotata. Il nostro studio prosegue con l' esame Power Doppler. Le impostazioni sono stati adeguate sulla base dell'anatomia pelvica della paziente in accordo con i parametri sopra riportati. Una scansione longitudinale dell'utero è stata considerata per ecografia l' 3D. La tecnica Doppler pulsato è stata utilizzata per differenziare la circolazione arteriosa da quella venosa. Gli esami sono stati eseguiti dallo stesso operatore (GN), che, al momento della scansione Power Doppler, non conosceva la diagnosi conclusiva in merito al tipo di malformazione uterina ricevuta dalla paziente. I risultati nella scala dei grigi, 2D o 3D, non sono stati considerati per la diagnosi differenziale. hanno preso parte allo studio anche 10 pazienti affette da massa ovarica che sono state sottoposte ad ecografia con infusione di mezzo di contrasto di II generazione (SonoVue, Bracco Imaging) e valutate con una macchina ecografica dedicata (Esaote, Esatune con la tecnica CnTI). Le pazienti sono state chiaramente informate sulla tecnica usata e hanno fornito il loro consenso informato per sottoporsi a ecografia con mezzo di contrasto. La perfusione uterina è stata valutata in queste pazienti per valutare la circolazione uterina con una tecnica non basata su principi Doppler. È infatti noto che il limite del Color o Power Doppler rimane l'impossibilità di visualizzare vasi dimensionalmente inferiori a 100 micron. E' per superare tale limite che è stato introdotto l'utilizzo di mezzi di contrasto così da aumentare sensibilità e specificità della tecnica ecografica. La tecnologia CnTI (Contrast Tuned Imaging) permette l'identificazione del mezzo di contrasto di seconda generazione nella microcircolazione discriminando la risposta armonica delle microbolle dagli echi provenienti dal tessuto. L'immagine originata con questa tecnica è infatti basata solo sul segnale armonico prodotto dalle microbolle dei mezzi di contrasto di seconda generazione in risposta ad una bassa pressione acustica mentre il segnale normalmente visualizzato, prodotto dal tessuto circostante con l'ecografia tradizionale, è completamente filtrato ed eliminato.

Il maggior vantaggio dell'utilizzo di un mezzo di contrasto di seconda generazione a base di microbolle e di un software dedicato al rilevamento di un mezzo di contrasto come il CnTI che lavora ad una bassa pressione acustica, è la visualizzazione di un numero molto più alto di vasi intralesionali rispetto a quelli evidenziati con la valutazione color Doppler.

Risultati

Le scansioni 2D e 3D hanno fornito immagini suggestive dell' utero, ma questi dati non sono stati considerati per lo studio. La nostra attenzione si è focalizzata sull' esame Power Doppler per ottenere informazioni sulla vascolarizzazione uterina. L' esame Power Doppler 2D ha mostrato, in 60 casi, diversi gradi di vascolarizzazione irregolare a livello della zona mediana che separa le due emicavità. La vascolarizzazione risultava essere povera o abbondante, ma sempre irregolare nelle pazienti osservate. Lacune vascolari o piccole reti vascolari sono state sempre evidenziate. Nessun singolo vaso arterioso è stato trovato al livello della linea mediana uterina in queste pazienti. Nessuna differenza è stata trovata in termini di vascolarizzazione utilizzando 2D o 3D Power Doppler. Tale quadro ecografico vascolare permetteva di orientarci verso la diagnosi di utero setto. La revisione delle cartelle cliniche di queste pazienti ha confermato la diagnosi ecografica: le 73 pazienti con diagnosi isteroscopica e/o laparoscopica di utero setto hanno avuto la stessa diagnosi all' ecografia Power Doppler 2D, dimostrando l' accuratezza diagnostica di tale tecnica. Le 36 pazienti con utero bicorni hanno mostrato una particolare vascolarizzazione. In particolare, in 31 casi, il Power Doppler 2D ha mostrato un singolo vaso, che origina dai rami principali delle arterie uterine e decorre lungo la zona centrale delle due emicavità. I rami vascolari hanno un particolare percorso. Le arterie uterine decorrono lungo il margine laterale del collo e del corpo uterino, come in condizioni fisiologiche. Giunte in corrispondenza dell' angolo supero-laterale dell' utero, si dividono nei loro rami terminali. Alcuni rami vascolari continuano il loro decorso nello spessore miometriale delle due emicavità

uterine fino al collo dell' utero. A questo livello i rami vascolari di destra e sinistra si uniscono sulla linea mediana dando origine ad un unico singolo ramo vascolare. La risultante rete vascolare raffigura, nella scansione trasversale dell'utero, la lettera greca gamma. Questo caratteristico segno vascolare è descritto come il segno γ . Questo tipo di vascolarizzazione è stato rilevato in 31 su 36 casi (86%) utilizzando il Power Doppler 2D ed in 36 su 36 casi (100%) utilizzando il 3D Power Doppler.

In particolare, la rappresentazione del “ γ sign” apparire molto più chiara quando rilevata con la tecnica 3D.

Il Doppler pulsato ha rivelato che i vasi che formano il “gamma sign” sono vasi arteriosi. In queste pazienti è stata fatta diagnosi ecografica di utero bicornue ed anche in questo caso, la diagnosi ecografica è stata confermata. La sensibilità e la specificità di 2D e 3D Power Doppler nella diagnosi di utero setto o bicornue sono riportati nella. Il tempo medio per le valutazioni 2D e 3D di acquisizione sono stati rispettivamente 6 minuti (range 3-9 minuti) e 2 minuti (1-3 minuti). Le valutazioni 3D sono state eseguite off-line. Nelle dieci pazienti, con diagnosi di massa ovarica, l' ecografia con mezzo di contrasto ha mostrato un singolo vaso centrale in quattro casi e una vascolarizzazione centrale irregolare in 6 casi. Ciò ci ha permesso di fare diagnosi nei primi 4 casi di utero setto e nei restanti sei casi di utero bicornue.

Risultati IV linea di ricerca

Nazzaro G., Locci M., **Miranda M**, Salzano E., De Placido G.

Differentiating between septate and bicornuate uterus. Bi-dimensional and three-dimensional power Doppler findings

pending submission

V LINEA DI RICERCA

La tecnologia ultrasonografica nella diagnosi dei Sarcomi dello Stroma Endometriale

Scopo della ricerca

I sarcomi dello stroma endometriale sono neoplasie rare che rappresentano lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne dell'utero ed il 7-10% di tutti i sarcomi uterini. Sebbene essi colpiscano più frequentemente donne in età compresa fra i 42 ed i 53 anni, i sarcomi stromali a basso grado di malignità tendono a ricorrere in donne con età media di 39 anni. I sarcomi a basso grado di malignità, oltre ad infiltrare il miometrio, sono caratterizzati da un particolare tipo di crescita endovasale o endolinfatica. Sono lesioni dal decorso clinico di solito asintomatico, e che possono recidivare, anche dopo 15 o 20 anni; possono infiltrare l'endometrio e presentarsi anche come una massa polipoide aggettante nella cavità uterina oppure infiltrare diffusamente il miometrio. Il basso potenziale maligno è dato dal basso grado di atipia o nessuna atipia e poche mitosi, inferiore a 10 per 10 HPF, se non addirittura assenti.

Presentiamo un caso atipico di sarcoma dello stroma endometriale in una donna in postmenopausa.

A. D., 52 anni, nullipara, in menopausa da 4 anni, giunse alla nostra osservazione per dolore pelvico, sanguinamento uterino da circa 2 mesi e diagnosi di formazione cistica annessiale. All' esame ginecologico si apprezzava utero più che triplo, di forma irregolare, dolente e diminuito di consistenza. Negativo l'esame speculare. L'esame ecografico transaddominale e transvaginale evidenziava una complex mass miometriale di mm 84x55, a completo sviluppo intramurale, multicistica con bordi sottili che sembrava estendersi fino al peritoneo viscerale e che conteneva aree solide nodulari ed aree cistiche anecoiche separate da setti spessi. All'esame color Doppler flussimetrico si osservava la presenza, sia in periferia che a livello dei setti, di una caotica, ricca ed irregolare vascolarizzazione tipica neoangiogenetica, con indici flussimetrici a bassa resistenza (PI 0.7 ed RI 0.4). L'ecolinea endometriale appariva

deformata dalla lesione ed irregolarmente ispessita, ed al color Doppler si dimostrava la presenza di multipli vasi a decorso tortuoso come per l'iperplasia endometriale. Il Ca 125 risultava essere 8 IU/ml (v.n. tra 0 e 25 IU/ml). La radiografia del torace, la TAC total body con m.d.c. e la scintigrafia ossea, diedero esito negativo. Pertanto si decise per un approccio chirurgico demolitivo. All'esame estemporaneo l'utero appariva di volume aumentato con un profilo deformato a livello della parete anteriore e di consistenza molliccia per la presenza di una massa pluriconcamerata, di 9 cm di diametro, che al taglio presentava aspetto emorragico e mucoide. All'esame microscopico, le sezioni mostravano una lesione densamente cellulare con bassa attività mitotica (circa 2 mitosi x 10 HPF). Erano presenti numerose piccole arteriole e si osservavano aspetti microcistici. Lo studio immunoistochimico mostrava positività nelle cellule descritte per CD10 e localmente per actina CK, proteina S100 e HMB45 risultavano negativi. La cavità uterina era sede di iperplasia endometriale atipica. La diagnosi istologica definitiva deponeva per un sarcoma stromale endometriale di basso grado. Vista la bassa incidenza dei sarcomi dello stroma endometriale, pochi sono i casi descritti in letteratura ed ancora di meno quelli con basso grado di malignità che presentano aspetto multicistico. I sarcomi dello stroma endometriale pongono non pochi problemi in termine di diagnosi ecografica differenziale data la mancanza di pattern ecografici e flussimetrici codificati e dato l'enorme pleomorfismo di tali lesioni. Nel caso specifico, in letteratura, viene descritta la difficoltà diagnostica per tali sarcomi stromali multicistici data la diagnosi differenziale con le grosse cisti ovariche multiloculate, pertanto è importante un'attenta visualizzazione degli annessi. Kim et al. hanno descritto, in base alla localizzazione, 4 tipi di immagini ecografiche riconducibili ai sarcomi dello stroma endometriale: massa polipoide che protude nella cavità endometriale e che origina dalla parete miometriale (Tipo I); unica ed enorme massa occupante la cavità endometriale (Tipo II); ispessimento miometriale diffuso degenerazione multicistica (Tipo III); singole o multiple masse che si sviluppano nel contesto della parete miometriale (Tipo IV). Nella nostra esperienza, dal 2004 ad oggi, 10 sono i casi di

sarcomi dello stroma endometriale diagnosticati dal nostro gruppo e confermati poi istologicamente. Gli aspetti ecografici che essi presentavano erano sovrapponibili a quelli che Kim et al avevano attribuivano al tipo I, II e IV. Quest'ultimo caso di variante multicistica, corrispondente al tipo III descritto, sembra ulteriormente validare lo studio di Kim et al atto creare dei pattern ecografici e flussimetrici idonei alla diagnosi, eventualmente precoce, di neoplasie così rare. Sottolineamo pertanto l'importanza di considerare la variante multicistica dei sarcomi stromali nella diagnosi differenziale delle patologie annessiali, al fine di intraprendere una precoce ed adeguata terapia.

Risultati della V Linea di Ricerca

Somma A., Falletti J., Di Simone Domenico, Marra A., **Miranda M.**, Nazzaro G., Insabato L.

Cystic variant of Endometrial Stromal Sarcoma: Report of two cases.

International Journal of Surgical Pathology. Oct 8 2012

Miranda M. e coll.

Patologia maligna del miometrio

ELI Medica, Napoli 2009

International Journal of Surgical Pathology

<http://ijs.sagepub.com/>

Cystic Variant of Endometrial Stromal Sarcoma: Report of Two Cases

Anna Somma, Jessica Falletti, Domenico Di Simone, Antonio Marra, Marilena Miranda, Giovanni Nazzaro and Luigi Insabato

INT J SURG PATHOL published online 8 October 2012
DOI: 10.1177/1066896912461528

The online version of this article can be found at:
<http://ijs.sagepub.com/content/early/2012/10/04/1066896912461528>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *International Journal of Surgical Pathology* can be found at:

Email Alerts: <http://ijs.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://ijs.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Oct 8, 2012

[What is This?](#)

Cystic Variant of Endometrial Stromal Sarcoma: Report of Two Cases

International Journal of Surgical Pathology
XX(X) 1–4
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1066896912461528
http://ijsp.sagepub.com


Anna Somma, MD¹, Jessica Falletti, MD¹, Domenico Di Simone, MD¹,
Antonio Marra, MD¹, Giovanni Nazzaro, MD¹, Marilena Miranda, MD¹,
and Luigi Insabato, MD, PhD¹

Abstract

Endometrial stromal sarcoma is an uncommon tumor representing 0.2% of all uterine neoplasm and 15% to 26% of uterine sarcomas. Endometrial stromal sarcoma has a gross appearance as single nodule, multiple masses, or a poorly demarcated lesion with occasional cystic degeneration; rarely, it shows a cystic multilocular feature. We report 2 cases of endometrial stromal sarcoma with a prominent cystic appearance, forming multilocular cystic mass, detected by ultrasonography. The differential diagnosis among multicystic endometrial stromal sarcoma and cystic uterine tumors might be very difficult.

Keywords

cystic, endometrial, sarcoma, stromal

Introduction

Endometrial stromal sarcoma (ESS) is an uncommon tumor representing 0.2% of all uterine neoplasms and 15% to 26% of uterine sarcomas.¹ Both Low-grade and high-grade ESS have been described,² the latter being more commonly associated with metastasis. ESS is generally age related (42-53 years), although some low-grade tumors have been described in younger patients as well.³ Because of its typical endovascular or endolymphatic proliferation, the low-grade ESS has been also described as stromal endolymphatic myosis. Recently, a rare septate-cystic variant of ESS has been reported. Here, we report 2 cases of multicystic ESS detected by transvaginal ultrasonography.

Materials and Methods

Two cases of ESS with histologic microcystic appearance were collected from the files of the Department of Pathology of the University "Federico II" of Naples, Italy.

Case 1

In 2008, a 52-year-old postmenopausal nulliparous patient was admitted for ovarian cyst, pelvic pain, and uterine bleeding. The uterus was increased in size, painful at the palpation, and irregularly shaped. The cervix was normal. A cervical smear was carried out and yielded negative

results. A transvaginal ultrasonographic scan was performed revealing a complex 87 mm × 76 mm × 65 mm multicystic mass originating from the myometrium containing solid and cystic areas separated by thick septa. The endometrium appeared hyperechoic and thickened measuring 15 mm in width. Adnexa were normal. Ca 125 serum assay was normal (8 IU/mL). The patient underwent an operation and a total hysterectomy and salpingo-oophorectomy was made.

Case 2

In 2000, a 38-year-old-woman underwent a hysterectomy with bilateral ovariectomy in an outside hospital, with a diagnosis of uterine leiomyosarcoma. In 2005, the patient was admitted to our hospital for an abdominal discomfort; a computed tomography scan revealed 2 distinct abdominal masses, and she underwent an operation. Since the pathologic features suggested a recurrent ESS with microcystic features, a revision of the original slides of the previous hysterectomy was made, yielding a diagnosis of

¹University Federico II, Naples, Italy

Corresponding Author:

Luigi Insabato, Department of Biomorphological and Functional Science, Section of Anatomic Pathology, Università Federico II, Via Sergio Pansini 5, Naples 80131, Italy
Email: insabato@unina.it

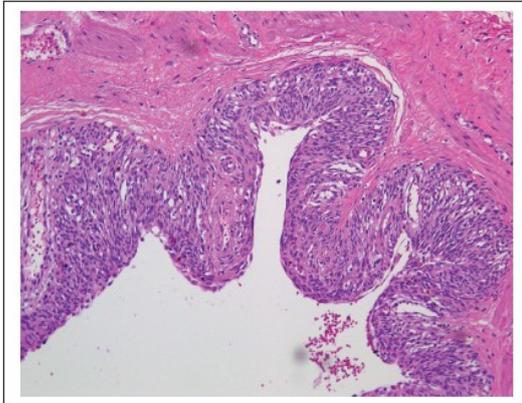


Figure 1. Cystic tumor composed of sheets of uniform small cells with scant cytoplasm and round-to-ovoid nuclei

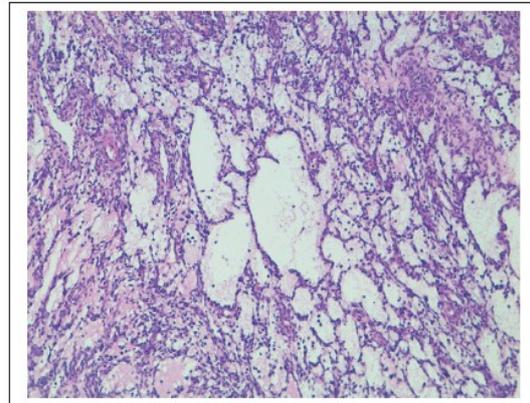


Figure 2. The tumor show "spongy" appearance with microcystic spaces

low-grade ESS. The diagnosis of leiomyosarcoma was not more confirmed. In 2010, the patient was admitted to the Department of Surgery of our hospital for discomfort and low abdominal pain occurring for 4 months. A pelvic computed tomography scan showed a tumor mass of 80 mm diameter with inhomogeneous enhancement of solid components, septations, and cystic lesions. A positron emission tomography scan showed a modest uptake area above the bladder. Workup was in the normal limits. The patient underwent an exploratory laparotomy revealing a tumor mass with cystic and solid features, adhering to a loop of small bowel.

Results

Gross Findings

Case 1. The uterus measured $12 \times 9 \times 7$ cm with a multilobulated and smooth surface; on section, a 7 cm myometrial mass with a cystic and mucoid cut surface was observed. Ovaries were unremarkable.

Case 2. In 2005, 2 encapsulated tumor masses measuring $8 \times 6 \times 4$ cm and $7 \times 6 \times 3$ cm were received. On the cut-surface they were multilobulated and grayish in color. In 2010, the mass measured $23 \times 15 \times 7.5$ cm, was encapsulated, and on cut-surface showed a clear-cut cystic appearance.

Pathologic Findings

Histologically, sections from case 1 showed a multicystic tumor composed of sheets of uniform small cells with scant amphophylic cytoplasm and round-to-ovoid nuclei with finely dispersed chromatin (Figure 1). The

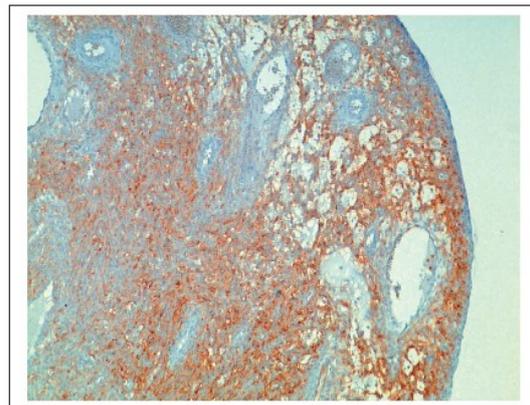


Figure 3. Tumor cells showing positivity for CD10

tumor cells were arranged around numerous vessels resembling spiral arterioles; a "spongy" appearance with multiple microcystic spaces was seen (Figure 2). The tumor infiltrated the myometrium, without invasion of broadligament, tubes, and ovaries. Immunohistochemically, the tumor cells were reactive for CD10 (Figure 3) and focally for actin (Figure 4). They were negative for h-caldesmon, cytokeratin AE1/AE3, protein S-100, and HMB-45. The sections of case 2 showed a diffusely infiltrating tumor composed of tumor cells with similar histological and immunohistochemical features observed in case 1, with a clear-cut evidence of microcystic differentiation.

In both cases, the gross and microscopic findings, along with the immunohistochemical characteristics, were consistent with the diagnosis of multicystic endometrial stromal sarcoma.

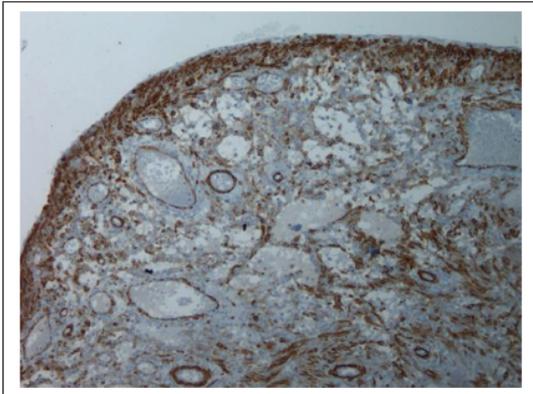


Figure 4. Tumor cells showing focal positivity for actin

Discussion

Endometrial stromal sarcoma is a fairly rare malignant tumor comprising approximately 10% of all uterine sarcomas but only around 0.2% of all uterine cancers.⁴ These tumors have a variety of histopathologic characteristics and clinical courses, ranging from indolent local growth to rapid extensive progression.⁵ ESS belongs to the group of the endometrial stromal tumors (ESTs), including endometrial stromal nodules, with pushing margins, and sometimes showing finger-like projections into the myometrium, but these projections should not exceed 2 to 3 mm in depth,⁶ whereas ESS infiltrate the myometrium and are subdivided into low-grade and high-grade tumors on the basis of their mitotic count (<10 vs \geq 10 mitoses/10 high-power field, respectively).

Endometrial stromal sarcoma is generally age related (age range 42-53 years), although some low-grade cases have been described in younger patients as well.⁷ The classic clinical presentation of ESS is an unusual uterine bleeding in the premenopausal women; clinical management may be difficult and the diagnosis is often made postoperatively after examination of the tumor.⁴ ESS usually appears as single nodule or poorly demarcated multiple masses with occasional cystic degeneration or rarely as multilocular cystic lesion as in our cases. Here, we report 2 ESS with a prominent microcystic appearance, forming multilocular cystic mass. The first case was characterized by a tumor mass located in the myometrium; in this case the differential diagnosis includes adenomyosis with sparse glands, atrophic endometrial stroma, intravascular adenomyosis, intravenous leiomyomatosis of the uterus, menses-associated cellular stroma, and EST. The most important differential diagnosis is between ESS and highly cellular leiomyoma. Features that favor a diagnosis of ESS are as follows: multinodular pattern of growth, spiral-type

arterioles, lack or variable presence of large thick-walled vessels and cleft-like spaces, immunoreactivity for CD10, and lack of reactivity for h-caldesmon and desmin.⁸ An unusual pitfall occurs in cases of EST characterized by irregular interdigitation of neoplastic endometrial stromal elements with the metaplastic smooth muscle, which can be misinterpreted as infiltration of the myometrium, leading to a misdiagnosis of an ESS, particularly in a curettage specimen where the true margin may not be apparent.⁶

Interestingly, the second case showed a recurrent ESS in the pelvic region. Recurrent cases of low-grade ESS are fairly rare. The risk of recurrence is thought to be as high as 50%, although these tumors are usually slowly growing and recurrences occur late.^{9,10} Recently, an unusual case of low-grade endometrial stromal sarcoma with cystic appearance, unexpectedly found in the right atrium by transesophageal echocardiography, has been reported.¹¹

In the present study, we have described 2 cases of microcystic variant of endometrial stromal sarcoma, one was a recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma, and in the latter, the tumor recurred twice, 5 years and 10 years after the primary tumor had been surgically resected.

In conclusion, ESS should be kept in mind in the differential diagnosis of complex cystic, and invasive myometrial masses.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Kahana KV, Wahlstrom T, Grohn P, Heinonen E, Neiminen U, Widholm O. Sarcoma of the uterus: a clinicopathology study of 119 patients. *Obstet Gynecol.* 1989;67:417-424.
2. Zoloudek C, Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002:561-616.
3. Berceanu S, Pătrașcu A, Berceanu C, Tica AA, Bădulescu A. Endometrial stromal sarcoma: clinico-pathological report of four cases and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2002;49:251-255.
4. Toprak U, Paşaoğlu E, Karademir MA, Gülbay M. Sonographic, CT and MRN findings of endometrial stromal sarcoma located in the myometrium and associated with peritoneal inclusion cyst. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:1531-1533.
5. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical

- and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1228-1238.
6. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:567-581.
 7. Kim JA, Lee MS, Choi JS. Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean J Radiol*. 2006;7:281-286.
 8. Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol*. 2000;7:257-281.
 9. Maluf FC, Sabbatini P, Schwarts L, Xia J, Afhajian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol*. 2001;82:384-388.
 10. Fekete PS, Vellios F. The clinical and histologic spectrum of endometrial stromal neoplasms: a report of 41 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1984;3:198-212.
 11. Wood CL, Sederberg J 2nd, Russ P, Seres T. Cystic appearance of low-grade endometrial stromal sarcoma in the right atrium: case report. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:23.

Giovanni Nazzaro

Mariavittoria Locci

Giuseppe De Placido

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

Arduini D.
Bocchi C.
Clerici G.
Colacurci N.
Di Carlo C.
Di Renzo G.C.
Exacoustos C.
Ferrazzi E.
Frusca T.
Laviscio P.
Merenda A.
Miranda M.
Pisaturo M.L.
Poppiti R.
Rizzo G.
Romanini E.
Severi F.M.
Testa A.
Torcia F.



Presentazione di
Domenico Arduini



E.L.I. MEDICA

PATOLOGIA MALIGNA DEL MIOMETRIO

M. Miranda, G. Nazzaro, S. Conforti, G. De Placido

In questo capitolo verrà analizzato il ruolo dell'ecografia transvaginale e del color/power Doppler nello studio delle neoplasie maligne di derivazione mesenchimale che prendono origine dai tessuti molli, in particolare dalle cellule leiomiocellulari del miometrio (leiomiocarcinomi e neoplasie muscolari lisce con potenzialità maligna incerta-SMTUMP) e dalle cellule dello stroma endometriale (sarcomi dello stroma endometriale). L'avvento dell'ecografia transvaginale (ETV) ha rivoluzionato l'imaging del miometrio e delle patologie ad esso correlate grazie all'utilizzo di sonde ad elevata frequenza che, per la stretta contiguità con la zona da esplorare, permettono un'accurata caratterizzazione di

esso. L'utilizzo integrato del color Doppler e del Doppler pulsato ha inoltre permesso di ampliare le informazioni ottenibili dall'esame bidimensionale integrandolo con lo studio degli aspetti emodinamici. Le neoplasie maligne del miometrio sono poco frequenti ma dotate di elevata malignità; costituiscono lo 0.5-1% di tutte le neoplasie dell'apparato genitale femminile e il 2-6% di quelle dell'utero. Nel 2003 la World Health Organization (WHO) ha elaborato una classificazione istologica delle neoplasie mesenchimali del corpo dell'utero (tab. 5.1).

Leiomiocarcinomi

I leiomiocarcinomi (LMS) sono tumori rari, molto aggressivi ed a prognosi spesso infausta. Essi rappresentano lo 0.21-6% delle neoplasie maligne dell'utero e circa 1/5 dei sarcomi dell'utero. L'incidenza dei LMS è di 1,7/100.000 donne di età uguale o superiore a 20 anni, con un picco di incidenza nella quinta decade di vita. I tassi di sopravvivenza per tale patologia sono uniformemente bassi. La maggior parte degli autori riportano una sopravvivenza a 5 anni del 30-48% per le forme ben differenziate. È stata provata la loro origine da un preesistente leiomioma; tuttavia, considerando la relativa rarità dei LMS e, al contrario, la notevole frequenza dei miomi (40% delle donne con età superiore ai 35 anni), risulta evidente che la degenerazione sarcomatosa di un fibroma avviene raramente: circa nello 0.3% dei casi. Nel 5-10% delle pazienti affette da LMS è possibile rilevare la presenza nell'anamnesi di una progressiva irradiatione pelvica, con un periodo di latenza tra esposizione e insorgenza di queste neoplasie di 10-20 anni. L'esistenza di un'eventuale correlazione tra insorgenza di queste neoplasie e presenza di un iperestrogenismo endoge-

Endometrial Stromal and related tumours

- Endometrial stromal sarcoma, low grade
- Endometrial stromal nodule
- Undifferentiated endometrial sarcoma

Smooth Muscle Tumours

- Leiomyosarcoma
 - Epithelioid variant
 - Myxoid variant
- Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
- Leiomyoma, not otherwise specified
 - Histological variants
 - o Mitotically active variant
 - o Cellular variant
 - o Haemorrhagic Cellular variant
 - o Epithelioid variant
 - o Myxoid
 - o Atypical variant
 - o Lipoleiomyoma variant
 - Growth pattern variants
 - o Diffuse leiomyomatosis

Tab. 5.1 Classificazione istologica (WHO) dei tumori mesenchimali del corpo uterino.

no o iatrogeno non è stata a tutt'oggi dimostrata. Bodner e coll., nel 2004, descrisse l'importanza ai fini terapeutici della presenza a livello del tessuto dei tumori di derivazione mesenchimale di recettori per gli estrogeni e per il progesterone. Inoltre, recenti studi immunohistochimici dimostrano che la diversa espressione di determinati marcatori quali COX-2, Kit-1, WT1 è utile per la diagnosi differenziale tra leiomiomi e leiomiomi. Da un punto di vista clinico, i LMS non presentano sintomatologia tipica, tanto è vero che in molti casi la diagnosi è post-operatoria mediante valutazione istologica. La sintomatologia dipende dalla sede, dal volume e dalla diffusione, nonché al possibile verificarsi all'interno della massa tumorale di fenomeni degenerativi, necrotici ed infettivi. Tra i vari sintomi senza dubbio quelli più importanti sono la perdita vaginale di sangue più o meno abbondante e il rapido aumento di volume dell'utero o di un mioma preesistente, soprattutto nelle pazienti in postmenopausa. Nel 50% dei casi si riscontra, a comparsa tardiva, sintomatologia dolorosa addominopelvica da compressione. Il rischio di recidiva dopo asportazione della neoplasia e di metastasi per via ematica è piuttosto alto, con una sopravvivenza a 5 anni tra il 12 ed il 25%. Il grado di differenziazione istologica dei LMS (basso, intermedio e alto) rappresenta un importante fattore prognostico. I fattori considerati nella determinazione del grado della neoplasia sono: l'indice mitotico, il grado di necrosi, la morfologia nucleare, la cellularità e il pleomorfismo cellulare. Il numero delle mitosi, valutato secondo i classici parametri, resta il criterio più importante per la diagnosi di LMS, specie nel confronto con le varianti atipiche dei leiomiomi. Il numero di mitosi per i LMS è sempre più di 10 mitosi per un campo con ingrandimento 10 (HPF). Non sempre il grado di atipia correla con il numero delle mitosi, anche se spesso neoplasie con più di 10 mitosi/HPF hanno un elevato grado di atipia, rare eccezioni sono rappresentate dai leiomiomi mitoticamente attivi che spesso si riscontrano in donne molto giovani o in gravidanza, pertanto in taluni condizioni è importante porre una corretta diagnosi di malignità. Altri parametri da prendere in considerazione sono la presenza di zone di necrosi, di stravasi ematici, l'invasione del miometrio o dei vasi. Macroscopicamente si presentano come grosse masse intramurali per lo più a margini mal definiti con tendenza all'invasione delle strutture adiacenti, quali l'endometrio e la cervice, di con-

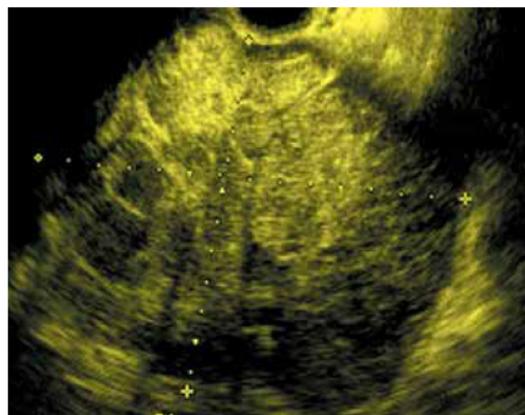


Fig. 5.1 Leiomiomatosi uterina. Multipli noduli ad ecogenicità irregolare, con estrema alterazione della rima endometriale e del profilo del corpo uterino.

sistenza molle e carnosa, facilmente friabili, di colore grigio-giallastro o rosso-brunastro per la presenza di necrosi ed emorragie. L'ecografia transvaginale permette, attraverso una valutazione delle caratteristiche morfologico-strutturali dell'utero e delle strutture adiacenti (ecogenicità prevalentemente solida e disomogenea, presenza di aree di necrosi o di emorragie più o meno ampie e scarsa definizione dei margini) di porre il sospetto dell'esistenza di una neoplasia miometriale (fig. 5.1). A volte però il volume e le caratteristiche solide della massa pelvica rendono difficile stabilire con certezza l'organo da cui origina. Inoltre è sovente molto difficoltosa la diagnosi differenziale con i miomi uterini soprattutto se questi presentano aree di degenerazione che conferiscono un aspetto disomogeneo o se riccamente cellulari determinano una attenuazione posteriore degli echi di assorbimento. L'introduzione del color Doppler rappresenta un secondo passo diagnostico che integra ed arricchisce le informazioni acquisite con la tecnica B-mode. Tale metodica permette inoltre, con la possibilità di rilevare gli indici di resistenza nei vasi intra e peritumorali mediante Doppler pulsato, di fornire informazioni utili per differenziare i sarcomi dai miomi uterini (figg. 5.4, 5.5). Nella caratterizzazione ecografia delle masse miometriali è di particolare importanza l'evidenziazione dei fenomeni di neo-angiogenesi. Tale fenomeno è tipico sia di eventi fisiologici benigni in cui la neovascolarizzazione è limitata nel tempo e reversibile, sia di lesioni neoplastiche maligne in cui essa è anarchica, caotica ed irreversibile. I vasi neoformati, inoltre, sono caratterizzati da una parete sottile,

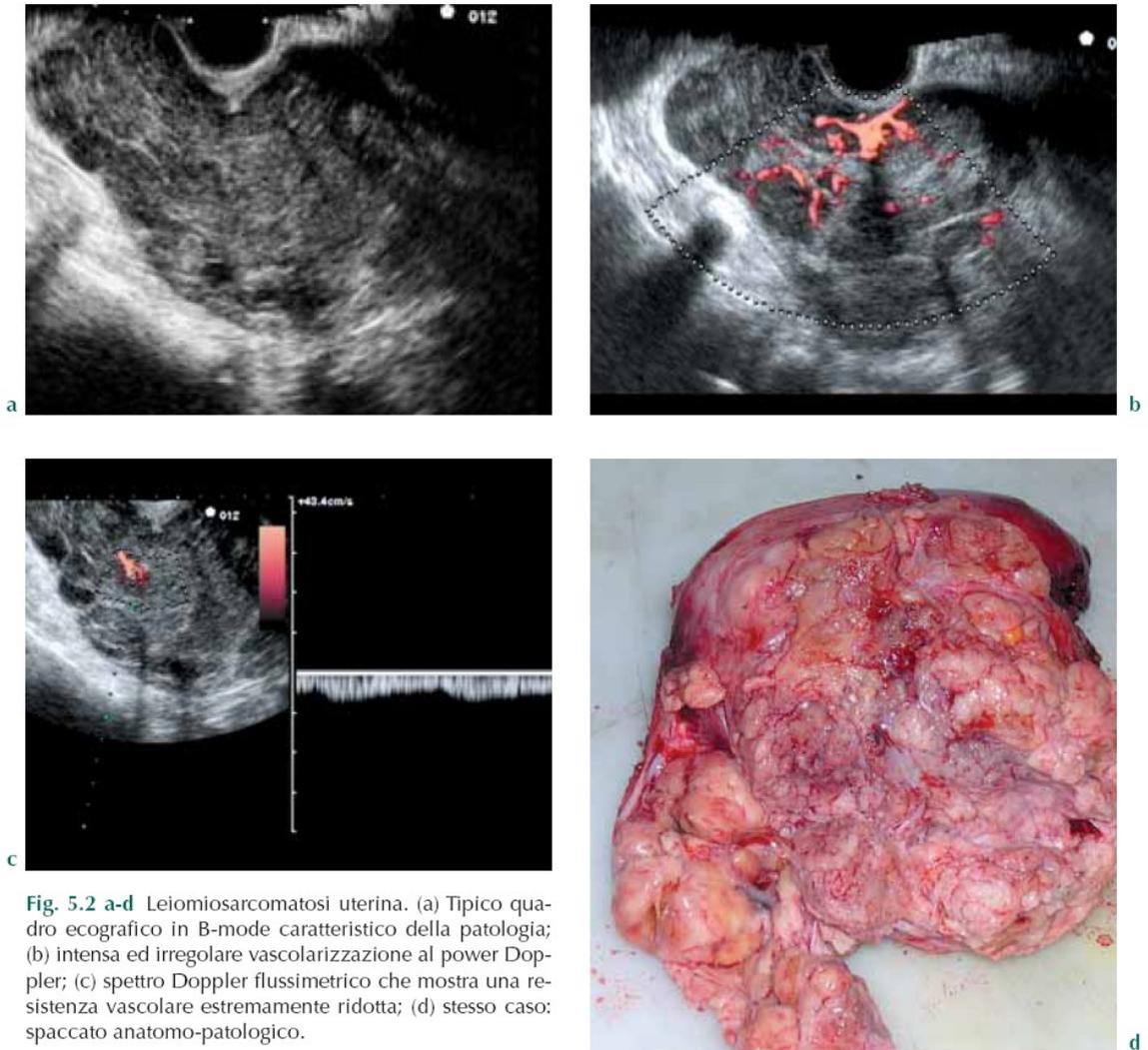


Fig. 5.2 a-d Leiomyosarcomatosi uterina. (a) Tipico quadro ecografico in B-mode caratteristico della patologia; (b) intensa ed irregolare vascolarizzazione al power Doppler; (c) spettro Doppler flussimetrico che mostra una resistenza vascolare estremamente ridotta; (d) stesso caso: spaccato anatomico-patologico.

povera di fibrocellule muscolari lisce e di tessuto connettivo, pertanto tali alterazioni strutturali, da un punto di vista emodinamico, determinano un aumento della perfusione ematica con riduzione delle resistenze e flusso turbolento. Pertanto, sulla scorta di quanto finora detto, la valutazione del color-Doppler, nello studio dei leiomyosarcomi, permette uno studio di parametri morfologici, intesi in termini di presenza o assenza di una trama vascolare, localizzazione e distribuzione dei vasi, e di parametri emodinamici attraverso il calcolo degli indici di resistenza vascolare e lo studio delle velocità di flusso ematico (figg. 5.2, 5.3). Diversi studi in letteratura hanno valutato l'accuratezza diagnostica degli indici impedenziometrici cercando un valore soglia affidabile

nel discriminare tra natura benigna e maligna della patologia miometriale. Kurjak e coll. hanno mostrato che valori di RI al di sotto di un cut-off di 0.4 hanno una sensibilità di 90.9% ed una specificità di 99.8% nella diagnosi dei sarcomi uterini, senza nessuna differenziazione tra i vari sottotipi di sarcomi. Tuttavia, secondo Hata, non essendoci differenze nei valori di RI tra i sarcomi e i miomi uterini, la velocità massima di picco sistolico rilevata mediante Doppler-pulsato sembrerebbe essere il parametro più utile nel discriminare tra natura benigna e maligna del miometrio, suggerendo un valore di cut-off di 41 cm/sec, al di sopra del quale la "detection rate" dei sarcomi uterini raggiunge l'80%, con una percentuale di falsi positivi del 2.4%. Al contrario,

Szabo e Aviram, affermano l'assoluta incapacità degli indici flussimetrici nel discriminare tra lesione benigna e maligna del miometrio, e nel fornire informazioni utili per la diagnosi differenziale tra i diversi sarcomi uterini. Al tempo stesso essi, così come altri autori, propongono un ap-

proccio multiparametrico, che peraltro ci trova pienamente in accordo, che tenga conto sia dell'aspetto ecografico morfologico, come il volume della massa e la complessità della stessa, che delle caratteristiche della vascolarizzazione, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica.

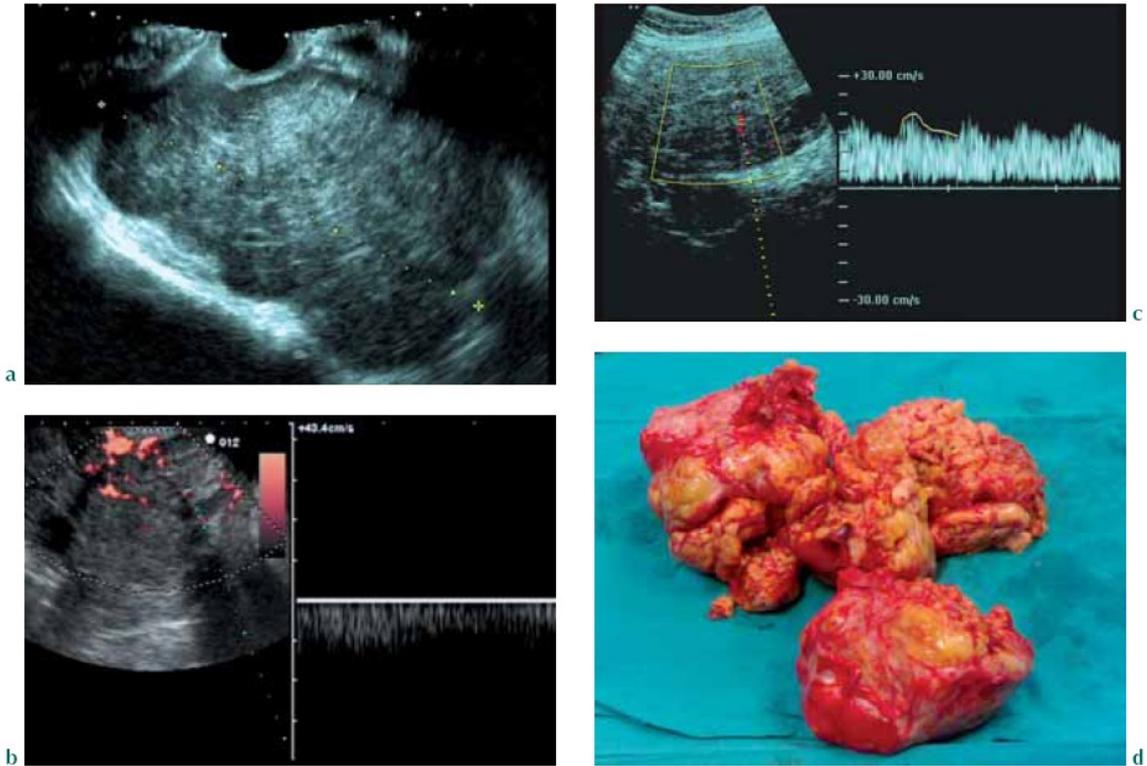


Fig. 5.3 a-d Leiomiomatosi uterina. (a) quadro ecografico B-mode, sezione longitudinale dell'utero, non è più riconoscibile la rima endometriale; (b) ampie ed irregolari lacune vascolari presenti nell'ambito della massa e relativo spettro Doppler a bassa resistenza; (c) spettro Doppler con caratteristico flusso (RI 0.29; PI 0.36); (d) stesso caso, spaccato anatomico-patologico.



Fig. 5.4 Mioma uterino. Tipica vascolarizzazione pericapsulare.

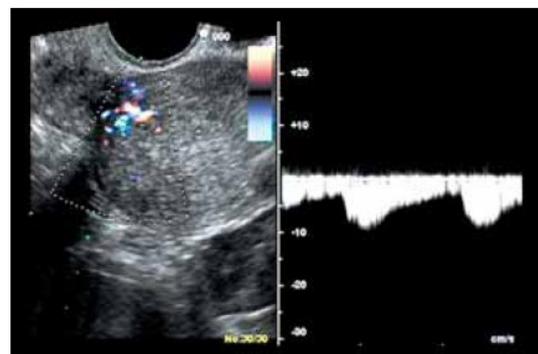


Fig. 5.5 Mioma uterino. Vascolarizzazione pericapsulare che si approfonda senza essere caotica e relativo spettro Doppler.

Neoplasie muscolari lisce con potenzialità maligna incerta (SMTUMP)

La maggior parte delle neoplasie muscolari lisce è facilmente diagnosticabile per l'evidenza della loro differenziazione muscolare e per il numero di mitosi. Tuttavia esiste un gruppo di neoplasie, relativamente rare, che sfuggono ad una classificazione precisa e che presentano alcune difficoltà diagnostiche per la mancata corrispondenza tra il loro comportamento clinico e le loro caratteristiche istopatologiche, e che vengono pertanto definite neoplasie a cellule

muscolari lisce a potenzialità maligna incerta (SMTUMP). Le caratteristiche istomorfologiche da prendere in considerazione per la diagnosi di questo gruppo di neoplasie, sono l'indice mitotico compreso tra 5 e 10 per 10 HPF, la marcata atipia cellulare con elevato pleomorfismo, le bizzarrie nucleari e soprattutto la presenza o assenza di zone di necrosi coagulative. Le difficoltà diagnostiche di queste neoplasie sono legate alla mancata correlazione, in alcuni casi, tra il grado di atipia e l'elevato numero di mitosi. Infatti l'attività mitotica varia da area ad area, pertanto è necessario un corretto campio-

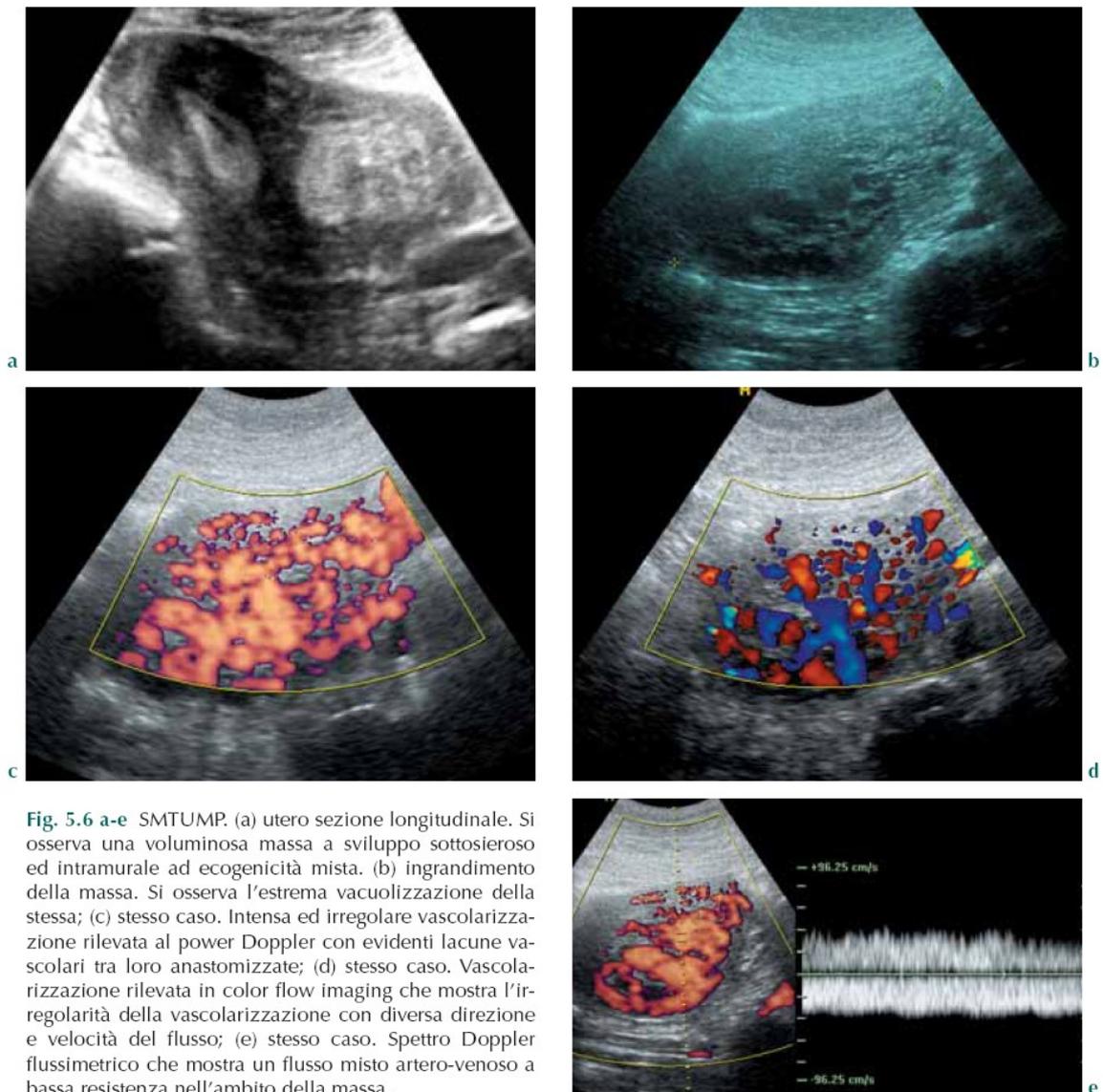


Fig. 5.6 a-e SMTUMP. (a) utero sezione longitudinale. Si osserva una voluminosa massa a sviluppo sottosieroso ed intramurale ad ecogenicità mista. (b) ingrandimento della massa. Si osserva l'estrema vacuolizzazione della stessa; (c) stesso caso. Intensa ed irregolare vascolarizzazione rilevata al power Doppler con evidenti lacune vascolari tra loro anastomizzate; (d) stesso caso. Vascolarizzazione rilevata in color flow imaging che mostra l'irregolarità della vascolarizzazione con diversa direzione e velocità del flusso; (e) stesso caso. Spettro Doppler flussimetrico che mostra un flusso misto artero-venoso a bassa resistenza nell'ambito della massa.

namento del prelievo da parte del patologo. La diagnosi ecografica di tali lesioni risulta difficile per la mancanza di pattern ecografici e flussimetrici codificati. Lo studio ecografico transvaginale di queste neoplasie mostra una massa di origine uterina, ad ecogenicità solida ed ecostruttura disomogenea, con localizzazione per lo più intramurale, a limiti indistinti e piani di clivaggio mal definiti, con presenza all'interno di eventuali aree di degenerazione cistica. Al

power Doppler si osserva una notevole e caotica vascolarizzazione in periferia ed all'interno della massa. La valutazione Doppler flussimetrica rileva una evidente neovascolarizzazione con valori di indici flussimetrici bassi (RI 0.2-0.4) (figg. 5.6, 5.7). Inoltre è stato recentemente dimostrato che la presenza marcatori immunostochimici quali p16, MIB-1, p53 e i recettori per il progesterone, è utile per la diagnosi differenziale tra leiomioma e SMTUMP.

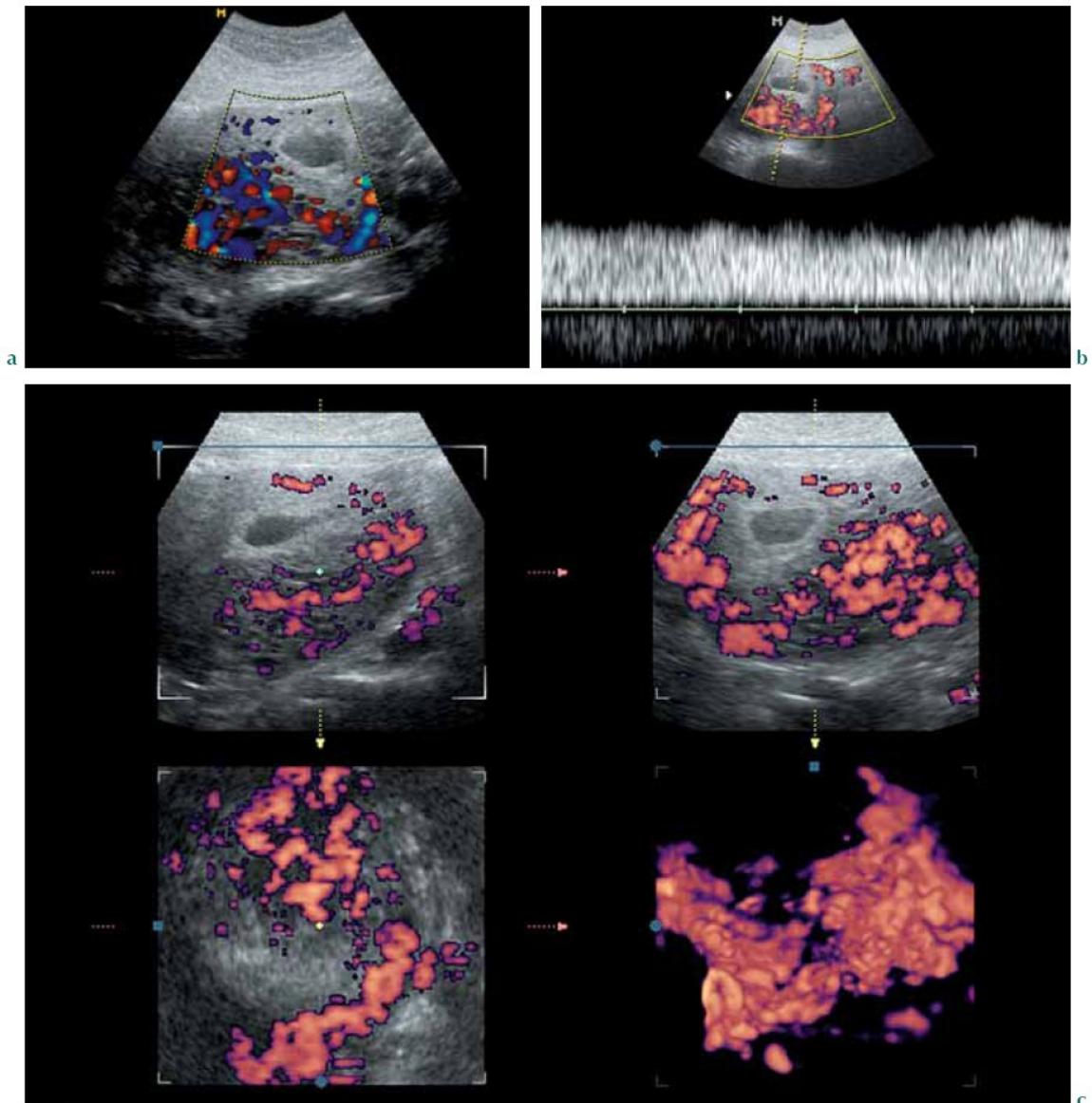


Fig. 5.7 a-c SMTUMP. (a) SMTUMP della parete posteriore di un utero gravido alla quinta settimana di gestazione. Intensa vascolarità come nel caso precedente; (b) spettro Doppler flussimetrico a bassa resistenza; (c) stesso caso. Ricostruzione tridimensionale della vascolarizzazione della massa.

Sarcomi dello stroma endometriale

I sarcomi dello stroma endometriale sono neoplasie rare che rappresentano lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne dell'utero. Essi, da un punto di vista anatomico-patologico, vengono classificati in tre gruppi: 1) nodulo stromale benigno; 2) sarcomi stromali a basso grado di malignità o miosi stromale endolinfatica; 3) sarcomi stromali ad alto grado di malignità. Il *nodulo stromale* benigno rappresenta la forma più rara e con scarso significato dal punto di vista clinico. È costituito da un aggregato circoscritto, non infiltrante, di cellule stromali endometriali all'interno del miometrio. I *sarcomi a basso grado di malignità*, oltre ad infiltrare il miometrio, sono caratterizzati da un particolare tipo di crescita endovasale o endolinfatica, da cui il nome di miosi stromale endolinfatica. Sono

lesioni che presentano un decorso clinico di solito asintomatico, e che possono recidivare, anche dopo 15 o 20 anni. I sarcomi a basso grado di malignità possono infiltrare l'endometrio e presentarsi come una massa polipoide aggettante nella cavità uterina oppure infiltrare diffusamente il miometrio sottoforma di un'unica massa o di masse multiple. Il basso potenziale maligno è dato dal basso grado di atipia o nessuna atipia e poche mitosi, inferiore a 10 per 10 HPF, se non addirittura assenti. I *sarcomi ad alto grado di malignità* rappresentano la forma più aggressiva nello spettro dei tumori stromali; le metastasi sono frequenti ed hanno una prognosi infausta. Da un punto di vista macroscopico il tipo di crescita del tumore è simile a quello dei sarcomi a basso grado di malignità, ma con una capacità infiltrante che è caratteristica fondamentale di tali neopla-

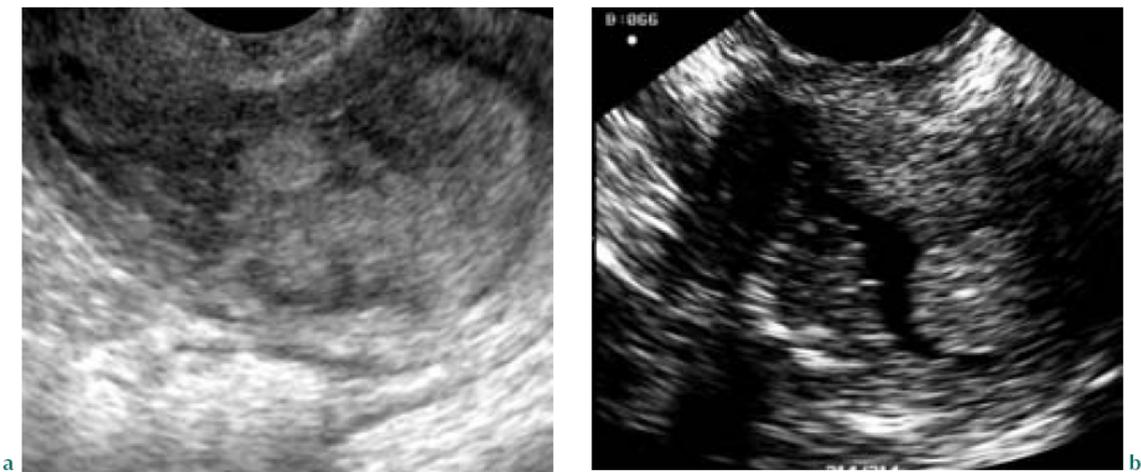


Fig. 5.8 a-b Sarcoma dello stroma endometriale Tipo I (vedi testo).

Sarcomi dello stroma endometriale	Aspetti ecografici	Diagnosi differenziale
Tipo I	Formazione polipoide occupante la cavità che origina dal miometrio. Eterogenea ecogenicità, margini mal definiti, estensione nodulare verso il miometrio, orlo ipoecogeno periferico assente	Leiomioma submucoso
Tipo II	Unica ed enorme massa occupante la cavità endometriale, margini mal definiti, ecolinea endometriale assente, infiltrazione miometriale, aspetto cistico settato focale, eventuale presenza di metastasi	Carcinoma endometriale, MMMT
Tipo III	Ispessimento miometriale diffuso, eterogenea ecogenicità, aspetto nodulare del miometrio	Adenomiosi
Tipo IV	Singole o multiple masse che si sviluppano nel contesto della parete miometriale, eterogenea ecogenicità, margini mal definiti, orlo ipoecogeno periferico assente	Leiomioma intramurale

Tab. 5.2 Aspetti ecografici dei sarcomi dello stroma endometriale e relativa diagnosi differenziale.

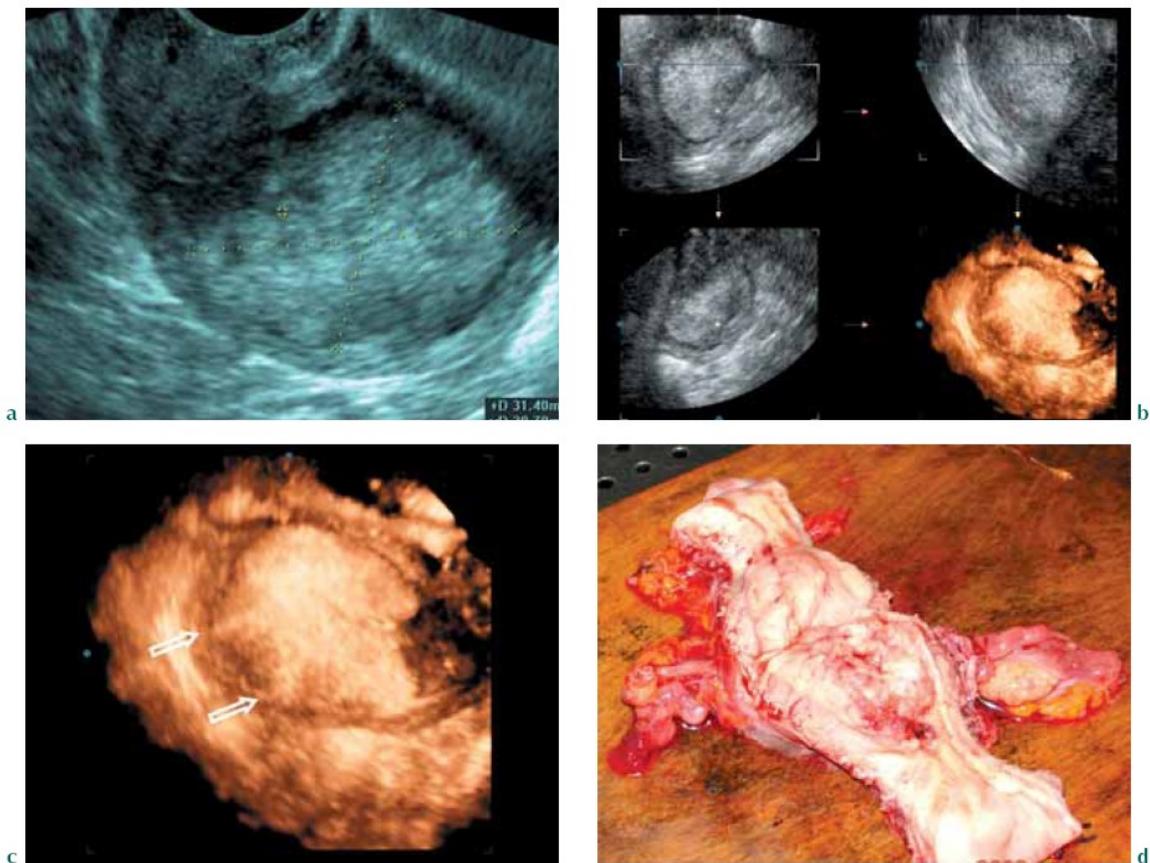


Fig. 5.9 a-d Sarcoma dello stroma endometriale. (a) quadro ecografico B-mode di un utero con sarcoma dello stroma endometriale Tipo II (vedi testo); (b) ricostruzione multiplanare dello stesso caso; (c) surface rendering. Si noti l'irregolarità dei limiti della massa endocavitaria ed il sottile strato di miometrio residuo, che in più punti appare estremamente sottile (*freccce*); (d) stesso caso, spaccato anatomico-patologico.

sie. Tipico di queste lesioni, oltre alla consistenza molle, è il colore giallo-brunastro per la presenza di numerose aree di necrosi emorragica. Le mitosi anche atipiche, sono sempre più di 10 per 10 HPF. I sintomi più comunemente riscontrati, in caso di sarcoma stromale endometriale, sono i sanguinamenti vaginali anomali, più o meno abbondanti, un aumento asintomatico dell'utero, o dolori pelvici o addominopelvici, per lo più a comparsa tardiva. La diagnosi ecografica dei sarcomi dello stroma endometriale può non essere agevole dato il loro estremo pleomorfismo.

Kim e coll. hanno descritto, in base alla localizzazione, 4 tipi di immagini ecografiche riconducibili ai sarcomi dello stroma endometriale: massa polipoide che protude nella cavità endometriale e che origina dalla parete miometriale (Tipo I) (fig. 5.8); unica ed enorme massa occupante la cavità endometriale (Tipo II) (fig. 5.9);

ispessimento miometriale diffuso (Tipo III); singole o multiple masse che si sviluppano nel contesto della parete miometriale (Tipo IV) (figg. 5.10, 5.11). Tali aspetti ultrasonografici, però,



Fig. 5.10 Sarcoma dello stroma endometriale Tipo IV (vedi testo).



Fig. 5.11 Sarcoma dello stroma endometriale Tipo IV (vedi testo).

pongono non pochi problemi in termini di diagnosi differenziale, come riassunto in tab. 5.2. Il ruolo dell'esame color Doppler flussimetrico nella caratterizzazione dei sarcomi dello stroma endometriale non sembra aggiungere elementi di diagnosi univoci. Infatti il potenziale maligno di tali lesioni è dato dalla presenza di una diffusa, ricca ed irregolare vascolarizzazione e da indici flussimetrici a bassa resistenza.

BIBLIOGRAFIA

- AL-NAFUSSI A. *Uterine smooth-muscle tumours: practical approach to diagnosis*. Review. *Current Diagnostic Pathology*, 2004; 10: 140-56.
- AVIRAM R, OCHSHORN Y, MARCHOVITCH O, FISHMAN A, COHEN I, ALTARAS M, TEPPER R. *Uterine sarcoma versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonography findings*. *J Clinical Ultrasound* 2005; 33: 10-13.
- BODNER-ADLER B, BODNER K, CZERWENKA K, KIMBERGER O, LEODOLTER S, MAYERHOFER K. *Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis*. *Gynecol Oncol*, 2005; 96: 62-6.
- BODNER K, BODNER-ADLER B, KIMBERGER O, CZERWENKA K, MAYERHOFER K. *Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors*. *Fertil Steril*, April 2004; 81: 1062-6.
- COINDRE JM et al. *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas*. *Cancer*, 2001; 91: 1914-26.
- COOSEMANS A. et al. *Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas*. *Eur J Cancer*, 2007 Jul; 43 (10): 1630-7.
- COMUNOGLU NU et al. *Expression of cyclooxygenase-2, c-kit, progesterone and estrogen receptors in uterine smooth muscle tumors: differential diagnosis*. *APMIS*, 2007 Jun; 115(6): 726-35.
- DENSCHLAG D, MASOUD I, STANIMIR G, GILBERT L. *Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma*. *EJSO* 2007; 33: 91-95.
- DI SAIA PJ, CREASMAN WT. *Clinical Gynecol Oncology*. Mosby, St. Louis, 1989.
- EXACOUSTOS C., ROMANINI ME, AMADIO A, AMOROSO C, SZABOLCS B, ZUPI E, ARDUINI D. *Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma?* *J Clin Ultrasound*, 2007 Oct; 35(8): 449-57.
- FLORESCU M, SIMIONESCU C, CERNEA N, ENACHE D. *Remarks on some cases of stromal hyperplasia and endometrial sarcoma*. *Rom J Morphol Embryol*, Jan-Jun 1997; 43 (1-2): 53-8.
- GANDOLFO N, Gandolfo NG, SERAFINI G, MARTINOLO C. *Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings*. *Eur Radiol*, 2000; 10: 776-79.
- HARLOW BL, WEISS NS, LOFTON S. *The epidemiology of sarcoma of the uterus*. *J Natl Cancer Inst*, 1986; 76: 399.
- HASEGAWA T, YAMAMOTO S, YOKOYAMA R, UMEDA T, MATSUNO Y, HIROHASHI S. *Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk*. *Cancer* 2002; 95: 843-51.
- HATA K, HATA T, MARUYAMA R, HIRAI M. *Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 9: 101-104.
- KIM JA, LEE MS, CHOI JS. *Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma*. *Korean J Radiol*, December 2006; 7: 281-86.
- KURJAK A, KUPESIC A, SHALAN H, JUKIC S, KOSUTA D, ILIJAS M. *Uterine Sarcoma: A Report of 10 Cases Studied by Transvaginal Color and Pulsed Doppler Sonography*. *Gyn Onc*, 1995; 59, 342-346.
- LAYFIELD LJ, LIU K, DODGE R, BARSKY SH. *Uterine smooth muscle tumors*. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124: 221-27.
- LEA RW et al. *A new scoring system using multiple immunohistochemical markers for diagnosis of uterine smooth muscle tumors*. *J Cell Mol Med*, 2006; 10: 197-205.
- MAYERHOFER K, LOZANOV P, BODNER-ADLER B, KIMBERGER O, CZERWENKA K. *Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS)*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 1085-88.
- MITTAL K, DEMOPOULOS RI. *MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors*. *Hum Pathol*, Sep 2001; 32 (9): 984-7.
- MOINFAR F, AZODI M, TAVASSOLI FA. *Uterine sarcomas*. *Pathology*, 2007 Feb; 39(1): 55-71.
- O'Neil CJ, McBride HA, Connolly LE, McCluggage WG. *Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential*. *Histopathology*, 2007 Jun; 50(7): 85-91.
- PAUTIER P, GENESTIE C, REY A, MORICE P, ROCHE B, LHOMME C, HAIE-MEDER C, DUVILLARD P. *Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma*. *Cancer* 2000 Mar; 15; 88(6): 1425-31.

- PETERS WA, HOWARD DR, ANDERSEN WA, FIGGE DC. *Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential*. *Obstet Gynecol*, Jun 1994; 83 (6): 1015-20.
- RAMMEH-ROMMANI S. et al. *Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2760 cases*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, Oct 2005; 34 (6): 568-71.
- RATH-WOLFSON L. et al. *A new scoring system using multiple immunohistochemical markers for diagnosis uterine smooth muscle tumors*. *J Cell Mol Med* 2006 Jan-Mar; 10(1): 197-205.
- SCHWARTZ PE, KELLY MG. *Malignant transformation of myomas: myth or reality?* *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar; 33(1): 183-98.
- SHAPIRO A, FERENCZY A, TURCOTTE R, BRUCHIM I, GOTLIEB WH. *Uterine smooth-muscle tumor of uncertain malignant potential metastasizing to the humerus as a high-grade leiomyosarcoma*. *Gyn Onc*, 2004; 94: 818-20.
- SZABO I, SZANTHÒ A, CSABAY L, CSAPÒ Z, SZIRMAI K, PAPP Z. *Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas*. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1): 29-34.
- SZABO I, SZANTHO A, PAPP Z. *Uterine sarcomas: diagnosis with multiparameter sonographic analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10: 220.
- WHO Classification of breast and female genital organs. *Tumors of the uterine corpus*. IARC Press Lyon, 2003: 233-44.
- YILMAZ A, RUSH DS, SOSLOW RA. *Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation*. *Am J Surg Pathol*, Sep 2002; 26 (9): 1142-50.
- YUMIKO OISHI TANAKA et al. *Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR finding*. *J Magn Reson Imaging*, 2004; 20: 998-1007.
- ZALOUDEK C, HENDRICKSON MR. *Mesenchymal tumors of the uterus*. In: KURMAN R.J. *Pathology of the female genital tract*. Blaustein's., editor. V Edizione, 2002: 561-615.
- ZHAI YL, KOBAYASHI Y, MORI A, ORII A, NIKAIIDO T, KONISHI I, FUJII S. *Expression of steroid receptors, Ki-67 and p-53 in uterine leiomyosarcomas*. *Int J Gynecol Pathol*, 1999; 18: 20-8.

DISCUSSIONE

Negli ultimi decenni, l'ecografia ha avuto rapida diffusione in molti campi della medicina, ma soprattutto in ostetricia e ginecologia ha contribuito in modo determinante e sostanziale a rivoluzionare le precedenti metodiche diagnostiche e a consentire il perfezionamento di altre tecniche diagnostiche e terapeutiche. Dai primi incerti passi, iniziati circa cinquant'anni orsono, oggi l'ecografia ha raggiunto traguardi così avanzati, da essere inimmaginabili qualche decennio fa e le possibilità future sono molto promettenti.

Dopo i primi tentativi di Wild e Reid, che costruirono sonde rudimentali per l'ecografia trans vaginale, l'interesse per la possibilità di un esame più particolareggiato degli organi pelvici mediante l'uso di sonde interne, senza l'interferenza degli echi provenienti dalle strutture interposte tra il trasduttore e l'organo da esaminare, indusse alcuni ricercatori ad escogitare sistemi per tale necessità. In particolare, una riduzione delle difficoltà e del disagio per le pazienti dati da tutte le precedenti forme di scansione endovaginale fu raggiunta con le prime esperienze di LW Popp, che nel 1985 pubblicò i risultati ottenuti con l'impiego di una piccola sonda applicata a mò di ditale sul dito esploratore e ricoperta da un guanto.

A questo proposito, più recentemente, a partire dagli anni Novanta, sono stati intrapresi studi di valutazione della cervice uterina con ecografia transvaginale ed i risultati ottenuti hanno dimostrato possedere un indice clinico molto promettente, sia su pazienti asintomatiche che per quelle con attività contrattile già presente. Vanno intesi come risposta patologica il raccorciamento della cervice stessa e la comparsa o l'ampliamento dell'OUI (funneling). Il valore predittivo degli indici ultrasonografici è ormai determinato con sicurezza nelle varie categorie di pazienti: nelle gravide sintomatiche, la letteratura concorda nel proporre l'utilizzo sistematico di questa metodica per diminuire i ricoveri e le tocolisi inutili; nelle pazienti asintomatiche, ma ad elevato rischio anamnestico e attuale, l'ecografia transvaginale della cervice è probabilmente il metodo di scelta per identificare il momento più opportuno per eseguire le dovute procedure terapeutiche di prevenzione. Solo così sarà possibile

verificare la reale efficacia degli eventuali programmi di screening ecografico trans vaginale, per la prevenzione del parto pretermine e dell'incontinenza cervicale.

L'utilizzo degli ultrasuoni nella diagnostica ostetrica ha permesso inoltre la visualizzazione di strutture anatomiche quale il cuore fetale. Sebbene i primi studi risalgono agli anni Settanta il vero sviluppo dell'ecocardiografia fetale si è avuto negli ultimi anni, in seguito ai miglioramenti tecnologici raggiunti con il real-time ad alta risoluzione e con il color Doppler. La complessità del cuore fetale nella sua configurazione spaziale e i rilevanti mutamenti nei rapporti con le strutture adiacenti giustificano le difficoltà di un approccio di studio ecotomografico bidimensionale.

Le nuove apparecchiature ecografiche dispongono anche di un sistema equipaggiato di "doppia" funzione Doppler: composto da due box di campionamento che possono essere posizionati su diversi target individuanti contemporaneamente quindi due differenti segnali Doppler; un volume campione Doppler viene posizionato a livello della valvola mitrale e un altro volume campione viene posizionato a livello della valvola aortica. L'intervallo di tempo tra l'apertura delle due valvole rappresenta l'intervallo PR. La modalità M mode, utile ed accurata nella misurazione delle frequenza cardiaca fetale può altresì consentire la valutazione della contrattilità cardiaca dando una valutazione prognostica dell'evoluitività del BAV verso un quadro di cardiomiopatia. L'ecocardiografia fetale monodimensionale mostra una diversa e più elevata frequenza delle contrazioni della parete atriale rispetto alla bassa frequenza di contrazione della parete ventricolare, ossia dimostra una dissociazione tra contrazione della parete atriale e movimento sistolico delle cuspidi valvolari. E' possibile misurare il tempo meccanico di conduzione AV dal profilo Doppler mitro-aortico (normalmente 0.12 ± 0.02 sec) e la funzione globale ventricolare sinistra. La diagnosi precoce del blocco cardiaco congenito può consentire di instaurare un trattamento farmacologico con steroidi che sembra inibire la progressione del blocco di I e II grado verso il blocco completo.

Cenno particolare merita la metodica tridimensionale. Questa tecnica è caratterizzata da tempi di esposizione più brevi, perché l'immagine viene poi ricostruita ed

elaborata in un secondo momento, riducendo il tempo di esplorazione. I primi lavori circa la nascita della ecografia 3D e la sua applicazione clinica risalgono alla fine degli anni Ottanta- primi anni Novanta. Nel corso degli ultimissimi anni, sono stati compiuti significativi progressi tecnici che hanno reso più agevole e insieme più accurata la ricostruzione delle immagini tridimensionali, aprendo la strada ad un'ampia gamma di applicazioni cliniche.

Diversi lavori testimoniano l'impiego della ecografia 3D in ginecologia. Il maggiore vantaggio della metodica consiste nella visualizzazione di un numero infinito di piani di scansione, non ottenibili altrimenti con la tradizionale sonda transvaginale. Spesso questi consentono una valutazione morfologica degli organi pelvici più accurata rispetto alla ecografia 2D transvaginale, limitata a piccoli gradi di inclinazione della sonda e a pochi piani di scansione, così ottenibili. L'identificazione delle anomalie uterine è importante nel trattamento dell'infertilità, della patologia ostetrica e di tutte quelle sindromi causate da un apparato genitale anomalo. È inoltre imperativo riconoscere quelle anomalie che necessitano di un approccio chirurgico trans addominale da quelle che potrebbero essere trattate solo con isteroscopia. L'uso dell'ecografia nello studio delle malformazioni uterine è stato per primo proposto da Bennet nel 1975, ma per diversi anni i riscontri ecografici descritti non hanno trovato seguito, rendendo così difficile trarre delle conclusioni univoche sulla reale utilità dell'ecografia. Solo con il passare degli anni e l'introduzione dell'ecografia transvaginale si sono precisate le indicazioni di questa metodica. L'ecografia trans vaginale 3D ha dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nel riconoscimento delle anomalie mulleriane con una sensibilità compresa tra il 94 ed il 100%: la capacità di valutare sia il miometrio che l'endometrio consente alla metodica di differenziare con accuratezza l'utero setto da quello bicorni, nonché di identificare la presenza di un utero arcuato. Diventa quindi possibile la misurazione di un setto uterino o di una depressione fundica.

I nuovi approcci ecografici e color Doppler flussimetrici hanno negli ultimi anni migliorato notevolmente la diagnostica della patologia neoplastica dell'utero, in

particolare della patologia miometriale maligna, e di conseguenza reso possibile un management chirurgico più mirato. L'avvento dell'ecografia transvaginale ha rivoluzionato l'imaging del miometrio e delle patologie ad esso correlate grazie all'utilizzo di sonde ad elevata frequenza che con la stretta contiguità con la zona da esplorare, permettono un'accurata caratterizzazione di esso. L'utilizzo integrato del color Doppler e del Doppler pulsato ha inoltre permesso di ampliare le informazioni ottenibili dall'esame bidimensionale integrandolo con lo studio degli aspetti emodinamici.

Sicuramente l'ecografia ha svolto, in ginecologia ed ostetricia, una funzione primaria e forse unica nella storia, permettendoci di esplorare la sfera genitale femminile con una tale dovizia di informazioni, che hanno in parte confermato ed in parte obbligato a riconsiderare una serie di affermazioni che sembravano consolidate. Di fronte a ciò il passo successivo non potrà che essere quello di creare, nell'ambito delle nuove generazioni, una coscienza della potenzialità della tecnica e, nelle generazioni attuali, di stimolare l'acquisizione di informazioni per utilizzare al massimo quanto la tecnologia può offrire.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia I Linea di Ricerca

1. Honest H, Forbes CA, Duree KH. Screening to prevent spontaneous preterm birth: sistematyc reviews of accuracy effectiveness literature with economic modeling. *Healty Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 43.
2. Velez D.R., Fortunato S. J., Williams S.M., Menon R. Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth. *Human Molecular Genetics*, 2008, Vol. 17, No. 11 1619–1630.
3. Elder MG. New perspectives for the effective treatment of preterm labour: an international consensus. *Res Clin Formes* 1994; 16(3): 189-199.
4. Goldemberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction Study: the value of the new vs standard risk factors in predicting early and spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88:233-8
5. Kolas T, Nakling J, Salvesen KA. Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women. *Acta obstet Gynecol scand* 2000 ; 79 :644-8
6. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al. Working conditions and preterm birth : results from the European case-control survey. *J Epidemiol Community health* 2004; 58:395-401.
7. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jun;174(6):1885-93.
8. Garfield RE, Hayashi RH: Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981, 140:254.
9. Khoury, M.J., Calle, E.E. and Joesoef, R.M. Recurrence of low birth weight in siblings. *J. Clin. Epidemiol.* (1989), 42, 1171–1178.

10. Varner, M.W. and Esplin, M.S. (2005) Current understanding of genetic factors in preterm birth. BJOG., 112 (Suppl. 1), 28–31.
11. Christiaens I, Zaragoza D.B., Guilbert L., Robertson S.A., Mitchell B.F., Olson D.M. Inflammatory processes in preterm and term parturition. Journal of Reproductive Immunology 79 (2008) 50–57.
12. Garland S.M., Chuileanna F.N., Satzke C., Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. Journal of Reproductive Immunology 57 (2002) 169–183
13. Keelan J. A., Blumenstein M., Helliwell R. J. A., Sato T. A., Marvin K. W., Mitchell M. D. Cytokines, Prostaglandins and Parturition—A Review. Placenta (2003), 24, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 17, S33–S46.
14. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. Inflammatory and pregnancy. Reproductive Sciences 2009; 16; 206.
15. ACOG releases technical bulletin on preterm labor. Am Fam Physician, 1995 Nov, 52 (7): 2105-6.
16. Leitch H.: “*Secondary predictors of preterm labor*”. BJOG, 2005 Mar; 112 Suppl 1: 48-50.
17. Colombo DF, Iams JD: “*Cervical length and preterm labor*”. Clin Obstet Gynecol, Dec 2000, 43 (4): 735-45.
18. TO MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaidis KH. Cervical length and funnelling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:200-203.
19. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990 Sep; 163 (3):859-67.
20. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa , Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Obstet Gynecol 1993 Nov; 82(5): 829-32.

Bibliografia II Linea di Ricerca

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PFA. 2009. The worldwide incidence of preterm birth: a WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 88: 1-19.
2. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. 2009. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery (Review). *The Cochrane Collaboration* 4: 1-26.
3. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. 2011. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstetric & Gynecology* 117 (3): 663-71.
4. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. 2007. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstetric & Gynecology* 110 (2 Pt 1): 311-7.
5. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F. 2009. Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences* 16 (2): 206-15. Review.
6. Crane JMG, Hutchens D. 2008. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology* 31: 579-587.
7. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. 2007. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *The New England Journal of Medicine*; 357: 462-9.
8. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J, Meis P, Mowad A, Thom E, Van Dorsten J et al. 2001. The preterm prediction study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American Journal of Obstetric & Gynecology* 184 (3): 483-8.

9. Hasegawa A, Otsuki K, Sasaki Y, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T, Kato A. 2005. Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model. *American Journal of Obstetric & Gynecology* 192: 1038-1043.
10. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. 2003. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology* 22 (3): 305-22.
11. Kalan AM, Simhan HN. 2010. Mid-trimester cervical inflammatory milieu and sonographic cervical length. *American Journal of Obstetric & Gynecology* 203: 126.e1-5.
12. Keeler SM, Kiefer DG, Rust OA, Vintzileos A, Atlas RO, Bornstein E, Hanna N. 2009. Comprehensive amniotic fluid cytokine profile evaluation in women with a short cervix: which cytokine correlates best with outcome? *American Journal of Obstetric & Gynecology* 201 (3): 276.e1-6.
13. Kiefer DG, Keeler SM, Rust OA, Wayock CP, Vintzileos AM, Hanna N. 2009. Is midtrimester short cervix a sign of intraamniotic inflammation? *American Journal of Obstetric & Gynecology* 200:374.e1-374.e5.
14. Locci M, Nazzaro G, Merenda M, Pisaturo ML, Laviscio P, Poppiti R, Miranda M, Stile A, De Placido G. 2006. Atosiban versus ritodrine used prophylactically in ICSI pregnancies to prevent pre-term birth in women identified as being at high risk on the basis of transvaginal ultrasound scan. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 26 (5): 396-401.
15. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. 1993. Lactoferrin regulates the release of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in vivo. *International Journal of Experimental Pathology* 74: 433-438.
16. Mella MT, Berghella V. 2009. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Seminars in Perinatology* 33: 317-324.

17. Nakayama K, Otsuki K, Yakuwa K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T. 2008. Recombinant human lactoferrin inhibits matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-3 and MMP-9) activity in a rabbit preterm delivery model. *Journal of Obstet & Gynaecology Research* 34 (6): 931-934.
18. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. 2007. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *American Journal of Obstetric & Gynecology* 197 (4): 426.e 1-7.
19. Owen J. 2003. Evaluation of the cervix by ultrasound for the prediction of preterm birth. *Clinics in Perinatology* 30 (4): 735-755.
20. Owen J, Szychowski JM, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Berghella V, Wing DA, Guzman ER. 2010. Does midtrimester cervical length ≥ 25 mm predict preterm birth in high-risk women? *American Journal of Obstetric & Gynecology* 203 (4): 393.e1-5.
21. Rauk Pn, Friebe-Hoffmann U, Winebrenner LD, Chiao JP. 2001. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells. *American Journal of Reproductive Immunology* 45 (3): 148-153.
22. Robertson SA, Christiaens I, Dorian CL, Zaragoza DB, Care AS, Banks AM, Olson DM. 2010. Interleukin-6 is an essential determinant of on-time parturition in the mouse. *Endocrinology* 151 (9): 3996-4006.
23. Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Shere DM. 1994. The preterm labor syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 734: 414-429.
24. Sayres WG. 2010. Preterm labor. *American Family Physician* 81: 477-484.
25. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. 2010. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology* 35: 54-64.

26. Vogel I, Alice R, Goepfert AR, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Curry AH, Cliver S, Andrews WW. 2007. Early second-trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology* 75: 133–140.
27. Vousden N, Chandiramani M, Seed P, Shennan A. 2011. Interleukin-6 bedside testing in women at high risk of preterm birth. *Journal of Matern-Fetal and Neonatal Medicine* 24 (10): 1301-4.
28. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. 2010. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetric & Gynecology* 116 (2 Pt 1): 393-401.
29. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funal EF, Thung SF. 2011. Universal cervical length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology* 38 (1):32-7.
30. Yakuwa K, Otsuki K, Nakayama K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T. 2007. Recombinant human lactoferrin has a potential to suppresses uterine cervical ripening in preterm delivery in animal model. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 275:331–334.

Bibliografia III Linea di Ricerca

1. Brucato, M. Frassi, F. Franceschini et al. (2001), *Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women*. *Arthritis Rheum* 44: 1832-1835.
2. D.G. Solomon, A. Rupel, J.P. Buyon (2003), *Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling*. *Lupus* 12: 646-647.
3. J.P. Buyon, R.M. Clancy and D.M. Friedman (2009), *Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk*. *Journal of Internal Medicine* 265; 653-662.

4. R.M. Glancy (2005), *Arthritis Rheum Maternal Antibody Responses to the 52-kd SSA/Ro p200 peptide and the Development of Fetal Conduction Defects*. *ArthritisRheumatism* vol.52, no. 10, pp. 3079-3086.
5. E.T. Jaeggi, L.K. Hornberger, J.F. Smallhorn, J.C. Fouron (2005), *Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease: combined experience of two tertiary care centers and review of the literature*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jul; 26(1): 2-3.
6. M. Wahren-Herlenius and S. Sonesson (2006), *Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block*. *Current Opinion in Immunology* 2006, 18:690-696.
7. D.M. Friedman et al. (2009), *Prospective Evaluation of Fetuses With Autoimmune-Associated Congenital Heart Block Followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study*. *The American Journal of Cardiology* 103: 1102-1106.
8. R. Kaaja, H. Julkunen (2003), *Prevention of recurrence of congenital heart block with intravenous immunoglobulin and corticosteroid therapy: comment on the editorial by Buyon et al*. *Arthritis Rheum*; 48: 280-1.
9. A. Brucato (2008), *Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers*. *Rheumatology* 47: iii35-iii37.
10. I. Knezevic-Maramica, M.S. Kruskall (2003), *Intravenous immune globulins: an update for clinicians*. *Transfusion*; 43: 1460-80.

Bibliografia IV Linea di Ricerca

- 1) [Byrne J](#), [Nussbaum-Blask A](#), [Taylor WS](#), [Rubin A](#), [Hill M](#), [O'Donnell R](#), [Shulman S](#). "Prevalence of Müllerian Duct Anomalies Detected at Ultrasound." *American Journal of medical Genetics*.2000;94:9-12.

- 2) Ribeiro SC, Tormena RA, Peterson TV, Gonzales MdeO, Serrano PG, Almeida JA, Baracat EC. "Mullerian duct anomalies: review of current management." [Sao Paulo Med J](#). 2009 May;127(2):92-96.
- 3) Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. "The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and selected high-risk populations: a systematic review." *Human reproduction update*. 2011 Jun.
- 4) Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. "Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal." *Hum Reprod Up*. 2008;14(5):415-429.
- 5) Reichman DE, Laufer MR. "Congenital uterine anomalies affecting reproduction." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;24(2):193-208. Epub 2009 Nov 7. Review.
- 6) [Raga F](#), [Bauset C](#), [Remohi J](#), [Bonilla-Musoles F](#), [Simón C](#), [Pellicer A](#). "Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies." *Hum Reprod*. 1997 Oct;12(10):2277-81.
- 7) Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. "Congenital uterine anomalies and their impact on fertility." *Womens Health (Lond Engl)*. 2010 May;6(3):443-61. Review.
- 8) Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. "Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy." *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28:39-42.
- 9) [Salim R](#), [Regan L](#), [Woelfer B](#), [Backos M](#), [Jurkovic D](#). "A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage." *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):162-166.
- 10) [Troiano RN](#), [McCarthy SM](#). "Mullerian Duct Anomalies: Imaging and Clinical Issues." [Radiology](#). 2004 Oct;233(1):19-34. Epub 2004 Aug 18.
- 11) Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. "The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage." *Reprod Biomed Online*. 2010 Mar;20(3):416-22. Epub 2009 Dec 11.

- 12) Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Požlep B, Vrtačnik-Bokal E. "Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI." *Reprod Biomed Online*.2010 Nov;21(5):700-5. Epub 2010 Jun 25.
- 13) Green LK, Harris RE. "Uterine anomalies. Frequency of diagnosis and associated obstetric complications." *Obstet Gynecol*.1976;47:427-429.
- 14) Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, Premru-Srsen T, Verdenik I. "Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2007 Dec;135(2):154-157.
- 15) Rock JA, Schlaff WD. "The obstetric consequences of uterovaginal anomalies." *Fertil Steril*.1985;43:681-692.
- 16) Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. "Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies." *Obstet Gynecol*.2005;106:553-556.
- 17) Rosati P. "Generalità sull' apparato genitale femminile." In *Embriologia generale dell' uomo*. Edi-Ermes.2000;6:79-81.
- 18) Sadler TW. "Apparato urogenitale." In *Embriologia medica di Langman*.Elsevier Masson.2008;15:213-238.
- 19) Larsen WJ. *Embriologia umana*. Idelson Gnocchi Editore.1995;243.
- 20) Baldoni GC, Bastianini A, Brizzi E, Castonina S, Comparini L, Donato RF, Filogamo G, Fusaroli P, Lanza GG et al. "Apparato genitale femminile." In *Anatomia umana*. Edi-Ermes.2000;8:477-551.
- 21) O' Rahilly R. "The timing and sequence of events in the development of the human reproductive system during the embryonic period proper." *Acta Embryol*.1983;166:247.
- 22) Montagnani S, D'Anna M. "Ontogenesi dell' apparato genital femminile." In *Ostetricia e Ginecologia*. Idelson Gnocchi Editore.2004;1:4-6.
- 23) Nazzaro G. "Malformazioni uterine." In *Ecografia Transvaginale*. E.L.I. Medica.2008.14:159-172.

- 24) Musset R, Poitut PH, Paniel BJ. "Malformations congenitales du vagin, de l'isthme et du col uteririns." *Enciel Med Chir Paris, Gynecologie*.1973;120A10:3.
- 25) Buttram VC, Gibbons WE. "Uterine anomalies: a proposed classification (An analysis of 144 cases)." *Fertil Steril*.1979; 32(40).
- 26) American Fertily Society. "The American Fertily Society Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, distal tubal occlusionsecondary to tubal ligation, tubal pregnancies. Mullerian anomalies and intrauterine adhesions." *Fertil Steril*.1988;49:944.
- 27) Nahum GG. "Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes?." *J Reprod Med*.1998 Oct;43(10):877-887
- 28) Kupesic S. "Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome." *Ultrasound Obstet Gynecol*.2001;18:387-400.
- 29)[Maneschi F](#), [Zupi E](#), [Marconi D](#), [Valli E](#), [Romanini C](#), [Mancuso S](#). "Hysteroscopically detected asymptomatic müllerian anomalies. Prevalence and reproductive implications." *J Reprod Med*. 1995 Oct;40(10):684-8.
- 30) Mollo A, Nazzaro G, Granata M, Clarizza R, Fiore E, Cadente C, Castaldo G, Conforti S, Locci M, De Placido G. "Combined Hysteroscopic Findings and 3-Dimensional Reconstructed Coronal View of the Uterus To Avert Laparoscopic Assessment for Inpatient Hysteroscopic Metroplasty: Pilot Study." [J Minim Invasive Gynecol](#). 2011 Jan-Feb;18(1):112-7.
- 31) Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K. "Treatment of congenital malformations." *Semin. Reprod. Med*.2011Mar;29(2):101-112.
- 32)[Pellerito JS](#), [McCarthy SM](#), [Doyle MB](#), [Glickman MG](#), [DeCherney AH](#). "Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography." *Radiology*. 1992 Jun;183(3):795-800.
- 33) Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A. "Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus." *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Mar;37(3):178-86.

- 34) Saeed Alborzi, Sedigheh Dehbashi, Mohammad E. Parsanezhad. "Differential diagnosis of septate and bicornuate uterus by sonohysterography eliminates the need for laparoscopy." *Fertility and Sterility* vol. 78 NO 1, July 2002
- 35) Petra Braun, Francisco Vercher Grau, Raül Mut Pons, Daniel Perez Enguix. "Is hysterosalpingography able to diagnose all uterine malformations correctly? A retrospective study." *European Journal of Radiology*.2005;53:274-279.
- 36) Valleira AM, Breech LL. "Update in Mullerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes." *Curr Opin Obstet Gynecol*.2010 Oct;22(5):381-387.
- 37)Rechberger T, Kulik-Rechberger B. "Congenital anomalies of the female reproductive tract: diagnosis and management." *Ginekol. Pol*.2011 Feb;82(2):137-145.
- 38) Miseljic N, Izetbegovic S, Mehmedbasic S, Miseljic S. "Congenital anomalies of the uterus, and ultrasound diagnostics." *Med Arh*.2010;64(2):119-120.
- 39) Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Tsymbal T, Strok I. "Three dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography." *Ultrasound Obstet Gynecol*.1995;5:233-237.
- 40) Raga F, Bonilla-Musoles F, Blanes J, Osborne NG. "Congenital Mullerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound." *Fertil Steril*.1996;65:523-528.
- 41) Wu MH, Hsu CC, Huang KE. "Detection of congenital mullerian duct anomalies, using three-dimensional ultrasound." *J Clin Ultrasound*.1997;25:487-492.
- 42) Mohamed M, Momtaz MD, Alaa N, Ebrashy MD, Ayman A, Marzouk MD. "Three-dimensional ultrasonography in the evaluation of the uterine cavity." *MEFS Journal*.2007;12:41-46.
- 43) Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C, et al. "Accuracy of three-dimensional ultrasound in the diagnosis and classification of congenital uterine anomalies." *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):808-13.

- 44) [Bermejo C](#), [Martínez Ten P](#), [Cantarero R](#), [Diaz D](#), [Pérez Pedregosa J](#), [Barrón E](#), [Labrador E](#), [Ruiz López L](#). “Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging.” [Ultrasound Obstet Gynecol](#). 2010 May;35(5):593-601.
- 45) Deutch TD, Aduhamad AZ. “The role of 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of mullerian duct anomalies:a review of the literature.” *Ultrasound Med*. 2008;27:413-423.
- 46) Jayaprakasa K, Chan YY, Sur S, Deb S, Clewes JS, Raine-Fenning N. “Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment.” *Ultrasound Obstet Gynecol*.2011;37:727-732.
- 47) [Caliskan E](#), [Ozkan S](#), [Cakiroglu Y](#), [Sarisoy HT](#), [Corakci A](#), [Ozeren S](#). “Diagnostic accuracy of real-time 3D sonography in the diagnosis of congenital Mullerian anomalies in high-risk patients with respect to the phase of the menstrual cycle.” *J Clin Ultrasound*. 2010 Mar-Apr;38(3):123-7.
- 48) Timor Tritsch IE., Monteagudo A, Tsymbal T, Strok I. “Three-dimensional inversion rendering: a new sonographic technique and its use in gynecology.” *J Ultrasound Med*. 2005 May;24(5):681-8.
- 49) Kupesic S, Kuryak A, Skendorovic S, Bjelos D. “Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome.” *J Perinat Med*. 2002; 30(1): 9-17.
- 50) Kurjak A., Kupesic S. “Three dimensional ultrasound and power Doppler in assessment of uterine and ovarian angiogenesis: a prospective study.” *Croat Med J*. 1999 Sep;40(3):413-20.
- 51) Nazzaro G. “Power Doppler Evaluation of Uterine Malformation: the Gamma Sign.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 24 (3), 294.
- 52) Fischetti SG, Politi G, Lomeo E, Garozzo G. “Magnetic resonance in the evaluation of Mullerian duct anomalies.” *Radiol Med*.1995;89:105-111.

- 53) Pabuccu R, Gomel V. "Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility." *Fertil Steril*. 2004;81:1675-1678.
- 54) Piccione E, Maneschi F. "Malformazioni dell' apparato genitale ed anomalie dello sviluppo." In *Ostetricia e Ginecologia*. Idelson Gnocchi Editore. 2004;59:1177-1188.
- 55) Phillip E. Patton, Miles J Novy, David M. Lee, Lee RH. "The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*: 6 June 2004; Vol:190 Issue:1669-1675.
- 56) Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer ML. "Mullerian anomalies "without classification": from the didelphys-unicollis uterus to the bicervical uterus with or without septate vagina." *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2369-2375.
- 57) Thorne GC, Fied-Booth D, Brooks W e coll. "Blood flow measurements by Doppler ultrasound: a question of angles." *Phys Med Biol*. 1993;38:163.
- 58) Maulik D. "Doppler Ultrasound in Obstetrics & Gynecology." In Ed. Springer-Verlag, 1997. New York.
- 59) [Pairleitner H](#), [Steiner H](#), [Hasenoehrl G](#), [Staudach A](#). "Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization." *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Aug;14(2):139-43.
- 60) Nazzaro G, Locci M, Campana S, De Placido G. "Il color Doppler in ecografia transvaginale." In *Ecografia Transvaginale*. E.L.I. Medica. 2008;21:231-244.
- 61) [Boodhwani M](#), [Sellke FW](#). "Myometrium: another candidate for cell-based myocardial angiogenesis." [Am J Physiol Heart Circ Physiol](#). 2006 Nov;291(5):H2039-40.
- 62) Wang Y, Jia Y, Franken P, Smits R, Ewing PC, Lydon JP, DeMayo FJ, Burger CW, Grootegoed JA, Fodde R et al. "Loss of APC function in mesenchymal cells surrounding the Mullerian duct leads to myometrial defects in adult mice." *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Jun.

- 63) Fodde R. "The multiple functions of tumour suppressors: it's all in APC." *Nat Cell Biol.* 2003;5:190-192.
- 64) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. "Comunicazione cellulare." In *Biologia molecolare della cellula*. Zanichelli.2004;15:955-957.
- 65) Zerlin M, Julius MA, Kitajewski J. " Wnt/Frizzled signaling in angiogenesis." *Angiogenesis.*2008;11(1):63-96.
- 66) Visse R, Nagase H. "Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry." *Circ Res*2003;92(2):827-839.
- 67) Dejana E. "The Role of Wnt Signaling in Physiological and Pathological Angiogenesis." *Circ Res.*2010 Oct;107(8):943-952.Review.

Bibliografia V Linea di Ricerca

1. Al-Nafussi A. Uterine smooth-muscle tumours: practical approach to diagnosis. Review. *Current Diagnostic Pathology*, 2004; 10: 140-56.
2. Aviram R., Ochshorn Y., Marchovitch O., Fishman A., Cohen I., Altaras M., Tepper R. Uterine sarcoma versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonography findings. *J Clinical Ultrasound* 2005; 33: 10-13.
3. Bodner-Adler B., Bodner K., Czerwenka K., Kimberger O., Leodolter S., Mayerhofer K. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol*, 2005; 96: 62-6.
4. Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O., Czerwenka K., Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors. *Fertil Steril*, April 2004; 81: 1062-6.
5. Coindre JM et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. *Cancer*, 2001; 91: 1914-26.
6. Comunoglu NU et al. Expression of cyclooxygenase-2, c-kit, progesterone and estrogen receptors in uterine smooth muscle tumors: differential diagnosis.

- APMIS, 2007 Jun; 115 (6): 726-35.
7. Coosemans A. et al. Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas.
Eur J Cancer, 2007 Jul; 43 (10): 1630-7.
 8. Denschlag D., Masoud I., Stanimir G., Gilbert L. Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. EJSO 2007; 33: 91-95.
 9. Di Saia PJ, Creasman WT, Clinical Gynecol Oncology. Mosby, St. Louis, 1989.
 10. Exacoustos C., Romanini ME, Amadio A., Amoroso C., Szabolcs B., Zupi E., Arduini D. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? J Clin Ultrasound, 2007 Oct; 35 (8): 449-57.
 11. Florescu M., Simionescu C., Cernea N., Enache D. Remarks on some cases of stromal hyperplasia and endometrial sarcoma. Rom J Morphol Embryol, Jan-Jun 1997; 43 (1-2): 53-8.
 12. Gandolfo N., Gandolfo NG, Serafini G., Martinolo C. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. Eur Radiol, 2000; 10: 776-79.
 13. Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcoma of the uterus. J Natl Cancer Inst, 1986; 76: 399.
 14. Hasegawa T., Yamamoto S., Yokoyama R., Umeda T., Matsuno Y., Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. Cancer 2002; 95: 843-51.
 15. Hata K., Hata T., Maruyama R., Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997; 9: 101-104.
 16. Kim JA, Lee MS, Choi JS. Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. Korean J Radiol, December 2006; 7: 281-86.

17. Kurjak A., Kupesic A., Shalan H., Jukic S., Kosuta D., Ilijas M.
Uterine Sarcoma: A Report of 10 Cases Studied by Transvaginal Color and Pulsed Doppler Sonography. *Gyn Onc*, 1995; 59, 342–346.
18. Layfield LJ, Liu K., Dodge R., Barsky SH. Uterine smooth muscle tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 2000; 124: 221-27.
19. Lea RW et al.
A new scoring system using multiple immunohistochemical markers for diagnosis of uterine smooth muscle tumors. *J Cell Mol Med*, 2006; 10: 197-205.
20. Mayerrhofer K., Lozanov P., Bodner-Adler B., Kimberger O., Czerwenka K.
Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 1085-88.
21. Mittal K., Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol*, Sep 2001; 32 (9): 984-7.
22. Moinfar F., Azodi M., Tavassoli FA. Uterine sarcomas. *Pathology*, 2007 Feb; 39 (1): 55-71.
23. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, McCluggage WG
Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyomas variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology*, 2007 Jun; 50 (7): 851-8.
24. Pautier P., Genestie C., Rey A., Morice P., Roche B., Lhommè C., Haie-Meder C., Duvillard P. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000 Mar; 15; 88(6): 1425-31.

25. Peters WA, Howard DR, Andersen WA, Figge DC. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol*, Jun 1994; 83 (6): 1015-20.
26. Rammeh-Rommani S. et al. Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2760 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, Oct 2005; 34 (6): 568-71.
27. Rath-Wolfson L. et al. A new scoring system using multiple immunohistochemical markers for diagnosis uterine smooth muscle tumors. *J Cell Mol Med* 2006 Jan-Mar; 10(1): 197-205.
28. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar; 33(1): 183-98.
29. Shapiro A., Ferenczy A., Turcotte R., Bruchim I., Gotlieb WH.
Uterine smooth-muscle tumor of uncertain malignant potential metastasizing to the humerus as a high-grade leiomyosarcoma. *Gyn Onc*, 2004; 94: 818-20.
30. Szabo I., Szanthò A., Csabay L., Csapò Z., Szirmai K., Papp Z.
Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1): 29-34.
31. Szabo I., Szantho A., Papp Z. Uterine sarcomas: diagnosis with multiparameter sonographic analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10: 220.
32. WHO Classification of breast and female genital organs. Tumors of the uterine corpus. IARC Press Lyon, 2003: 233-44.
33. Yilmaz A., Rush DS, Soslow RA.
34. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol*, Sep 2002; 26 (9): 1142-50.
35. Yumiko Oishi Tanaka et al.
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR finding. *J Magn Reson Imaging*, 2004; 20: 998-1007

36. Zaloudek C., Hendrickson M.R. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman R.J. Pathology of the female genital tract. Blaustein's., editor. V Edizione, 2002: 561-615.
37. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A., Orii A., Nikaido T., Konishi I., Fujii S. Expression of steroid receptors, Ki-67 and p-53 in uterine leiomyosarcomas. Int J Gynecol Pathol, 1999; 18: 20-8.