

9. "Indagine conoscitiva su percorso nascita", 2002 Aspetti metodologici e risultati nazionali "M. Grandolfo S. Donati. A. Giusti - ISS - Convegno Percorso Nascita Indagine Nazionale" 22 ottobre 2003.
10. Rapporto sulla Natalità in Campania" . Roma ISS- 23 ottobre 2004.
11. Regione Campania Deliberazione n. 118 del 2 febbraio 2005 Approvazione "Indicazioni per la riduzione della incidenza del taglio cesareo in Regione Campania con allegati BURC n. 20 dell'11 aprile 2005 "Indicazioni per il taglio cesareo".
12. ANSA - Top News 27 giugno 2005.

#### Riferimenti Legislativi

- A. Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502.
- B. DM 740/1994 "Regolamento concernente la individuazione della figura e relativo profilo professionale dell'ostetrica/o".
- C. Legge 26 febbraio 1999, n. 42 "Disposizioni in materia di professioni sanitarie".
- D. Decreto Ministero della sanità 28 settembre 1998.
- E. D.M. MURST n. 509 del 3 novembre 1999.
- F. DM 27 luglio 2000.
- G. Codice Deontologico dell'Ostetrica- FNCO marzo 2000.
- H. Legge 10 agosto 2000, n. 251 "Disciplina delle professioni sanitarie infermieristiche, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione, nonché della professione ostetrica".
- I. Legge 8 gennaio 2002 n. 1.
- L. DM 23 gennaio 2002.
- M. DM 2 aprile 2002 n. 136.

## Dalla placenta alla membrana amniotica (From placenta to amniotic membrane)

**Giovanna Coccini 1; Daniela Del Gener 2**

<sup>1</sup> **Coordinatrice area materno infantile ospedale IRCCS San Matteo di Pavia;**

<sup>2</sup> **Ostetrica azienda ospedaliera San Paolo di Milano.**

Da sempre gli annessi fetali sono stati considerati dotati di particolari virtù. In passato venivano sotterrati nel giardino della partoriente per aiutare la montata latte o in segno di buon auspicio per il neonato, alcune popolazioni ancora oggi, se ne cibano sia per celebrare la nascita sia per il suo alto contenuto di nutrienti. (1)

Verso la fine dell'1800 in Francia venne teorizzato l'uso terapeutico degli estratti di placenta. La loro efficacia, descritta in termini miracolistici dalla letteratura del tempo, non venne mai realmente dimostrata; nonostante ciò ancora nel 1966 il Prontuario Terapeutico Italiano riportava ben 18 specialità a base di estratti d'organo e in particolare gli estratti placentari venivano descritti come cicatrizzanti, anti-osteoporotici, ricostituenti, anabolizzanti, anticalvizie ecc... (2)

Negli anni 80, dopo un ventennio di oblio, riprendono gli studi sugli estratti placentari, volti a chiarire sia i problemi che i vantaggi inerenti al loro impiego terapeutico. Oggi sappiamo che gli estratti placentari crudi contengono:

- mucopolisaccaridi, con effetti eparinosimili e cicatrizzanti;
- polidesossiribonucleotidi, con attività anticomplemento e antiinfiammatoria;
- collagene e peptidi, con azione trofica;
- fattori di crescita;
- estrogeni, progesterone e somatomammotropina. (3)

Dal 1998 però il Ministero della Sanità con il Decreto 2 Settembre, vieta l'uso dei derivati di placenta umana per la produzione di medicinali. (4)

Sempre negli anni 80 la placenta e soprattutto il sangue in essa contenuto, sono stati grande fonte di ricerca e scoperte. Infatti il sangue placentare contiene una significativa quota di progenitori emopoietici immaturi, più elevata rispetto al midollo e anche con maggiore capacità clonogenica, cioè proliferativa.

Queste cellule emopoietiche staminali del sangue cordonale hanno, come quelle del midollo, due caratteristiche peculiari:

1. capacità di automantenimento
2. capacità di ricostruzione linfoemopoietica a lungo termine.

Esse danno origine a cellule progenitrici in grado di differenziarsi lungo diverse linee, queste cellule perciò perdono progressivamente la capacità di automantenimento e danno origine a cellule mature terminali dotate di funzioni specializzate. In particolare la cellula CD-34 è responsabile della ricostruzione della mielolinfopoiesi a lungo termine in pazienti sottoposti a radio o chemioterapia ad alte dosi. (5)

Nel 1989 l'applicazione clinica del trapianto di cellule cordonali ebbe la sua prima realizzazione coronata da successo in un paziente pediatrico affetto da anemia aplastica costituzionale di Fanconi, trapiantato utilizzando le cellule cordonali del fratellino HLA compatibile raccolte al momento del parto. (6)

Schematicamente si può affermare che il trapianto di progenitori emopoietici viene applicato per il trattamento di:

1. malattie maligne del midollo(leucemie acute o croniche, linfomi, sindromi mielodisplastiche...);
2. malattie non maligne congenite(immunodeficienze combinate osteoporosi maligna, talassemia anemia di Fanconi, mucopolisaccaridosi...);
3. malattie non maligne acquisite(anemia aplastica severa, emoglobinuria parossistica...).

I migliori successi sono stati ottenuti per patologie non maligne o nel caso di emopatie neoplastiche quando il trapianto venga effettuato precocemente.

L'unica limitazione riguarda il peso corporeo del paziente, infatti in genere vengono raccolti dai 200 ai 300 cc di sangue cordonale, contenenti cellule nucleate, sufficienti per l'esecuzione di trapianto in soggetti inferiori ai 40 kg. (7)

Sulla base di questo sempre più diffuso utilizzo delle cellule staminali cordonali, dagli anni '90 sono sorte in tutto il mondo le banche per la raccolta, il controllo, la validazione la conservazione e la successiva ridistribuzione delle sacche di sangue cordonale.

I vantaggi della donazione di sangue funicolare sono svariati, a partire dalla tecnica di prelievo che è priva di rischio (e dolore) sia per la madre che per il neonato. Infatti il prelievo viene effettuato dopo il clampaggio del funicolo prima del secondamento.

Inoltre a livello del possibile trapianto si ha:

1. rischio ridotto di Graft Versus Hostes Disease,
2. rischio molto basso di trasmissione di malattie infettive,
3. possibilità di espandere in vitro le cellule staminali per un trapianto in un paziente adulto,
4. possibilità di conservarle per molto tempo. (8)

Per questo è necessario che ogni futura mamma sia prontamente sensibilizzata, incoraggiata alla donazione, ove possibile e laddove non sussistano controindicazioni (ad es. sofferenza o prematurità fetale, PROM, infezioni materne o fetali, malattie genetiche).

L'informazione può avvenire attraverso diversi canali, quali:

1. il ginecologo che segue la donna,
2. l'ostetrica ai corsi di preparazione al parto o ai monitoraggi cardiotocografici,
3. al momento della diagnosi prenatale.

Dopodiché è la donna che deve dare (e firmare) il proprio consenso alla donazione.

Quindi la sensibilizzazione è il momento più delicato perché la disponibilità della donna dipende anche dalla modalità d'informazione.

Sulla base dei risultati incoraggianti della donazione di sangue placentare, nel 1998 comincia la donazione e il trattamento della membrana amniotica, ad opera esclusiva della Banca Regionale dei Tessuti di Treviso. Fino ad allora la membrana veniva importata dagli USA.

Quindi le prime donatrici sono state le pazienti di Treviso, ma oggi altri coordinamenti hanno inserito all'interno del loro programma la raccolta di questo tessuto. In particolare dal giugno 2003, grazie all'interessamento da parte della caposala della Sala Parto si è aperta una collaborazione fra la Clinica Ostetrica del Policlinico S. Matteo di Pavia e la Banca dei Tessuti di Treviso.

Per quanto riguarda la modalità di prelievo della membrana amniotica, la prima grande limitazione, a mio parere, consiste nel fatto che può essere effettuata esclusivamente dal medico ginecologo su taglio cesareo d'elezione. È necessario infatti che la membrana prelevata, cioè l'amnios, quella più interna a contatto con il liquido amniotico, non venga contaminata in alcun modo; perciò durante il taglio cesareo bisogna assolutamente rispettare le manovre asettiche e scollare la membrana gradualmente e nel modo più completo possibile.

Le controindicazioni inoltre sono molte, come per la donazione del sangue cordonale, quelle generali come le infezioni materne o le patologie ad eziologia sconosciuta o del SNC o i tumori e quelle prettamente ostetriche come TC d'urgenza, PROM, induzione del

travaglio con prostaglandine, infezioni vaginali o ipertensione materna. Per questo motivo le donne idonee alla donazione devono essere attentamente “selezionate” in maniera del tutto personalizzata dall’ostetrica: interrogate tramite specifici questionari e informate di tutti i vantaggi della donazione.

La donazione della membrana amniotica, oltre a non esporre a rischi né la madre né il neonato, offre il vantaggio di poter essere trapiantata senza terapia immunosoppressiva e senza rischio di rigetto; poiché si tratta di un tessuto non immunogenico. Inoltre ha proprietà antiadesive, batteriostatiche, antiflogistiche, riduce l’angiogenesi, diminuisce la formazione di cicatrici e favorisce la riepitelizzazione.

Per questo diversi settori della medicina hanno sfruttato le sue proprietà:

- in dermatologia viene usata come cicatrizzante di ulcere e ustioni cutanee,
- in chirurgia generale per prevenire la formazione di aderenze post-chirurgiche,
- in chirurgia oculare per ricostruire la congiuntiva e trattare le ustioni oculari,
- in chirurgia ginecologica per la riparazione dell’omalocele e per la ricostruzione dell’apparato genitale. (9)

È necessario comunque ricordare che le possibilità terapeutiche della membrana amniotica devono essere ancora supportate da ricerche scientifiche specifiche e randomizzate.

#### Le due donazioni a confronto

Per entrambe le donazioni è indispensabile che avvengano nel rispetto di alcuni principi fondamentali: libera volontà della donatrice, anonimato della donatrice e del ricevente, sicurezza infettiva e genetica della donazione, estraneità da interessi economici o commerciali.

L’unica eccezione all’anonimato è la donazione di sangue cordonale riservata, ossia l’eventuale possibilità di trapiantare le cellule staminali prelevate dal cordone del nuovo nato al fratellino malato.

Nonostante le due donazioni abbiano poco in comune, come si può notare dalla tabella (A) riportata di seguito, esse sono compatibili, possono cioè essere eseguite sulla stessa placenta: in questo modo la parte di placenta considerata rifiuto ospedaliero sarà minima.

#### A. Elementi delle due donazioni a confronto

Elementi	Donazione di sangue cordonale	Donazione della membrana
modalità del parto	per le vie naturali o su taglio cesareo	solo su taglio cesareo d’elezione
informazione	di massa	personalizzata
esecuzione del prelievo	ostetrica o ginecologo	solo ginecologo
prelievo di sangue periferico alla paziente	si: 2 prov. a secco e 2 con anticoagulante	si: 3 prov. a secco e 2 con anticoagulante
beneficiari	pazienti pediatrici	pazienti di diverse specialità e senza limiti di età
donazione riservata	si	no
prelievo di villi coriali per tipizzazione HLA	si	no

In questo clima di confronto risulta interessante prendere in considerazione l’attività completa riguardante entrambe le donazioni, per renderci conto dei risultati effettivi una volta che la donazione viene inviata al centro competente.

I dati riportati di seguito, riguardanti la **donazione di sangue cordonale**, ci sono stati inviati dal servizio di immunoematologia del Policlinico S.Matteo:

Anno	Totale unità pervenute	Unità crioconservate	Unità scartate (%)
1999	235	52.3	47.7
2000	278	51.1	48.9
2001	330	40.6	59.4
2002	437	47.8	52.2
2003	475	49.5	50.5
2004	293	48.8	51.2

Ciò che più spicca fra questi dati è sicuramente il fatto che la percentuale di sacche scartate si aggira intorno al 50%. Raccogliendo informazioni sempre dal Servizio di Immunoematologia si può affermare che la prima causa di scarto è la bassa cellularità, mentre poi si hanno cause secondarie che incidono nel complesso per il 3% che sono gli errori di identificazione e la contaminazione cutanea.

Questi dati inoltre devono essere confrontati anche con la totalità dei parti avvenuti presso la stessa Clinica, che dal 1999 al 2004 sono stati 6746. Si nota che solo il 24.8 % delle donne è rimasto coinvolto in quest'atto di donazione volontaria del sangue cordonale.

I dati sulla **donazione della membrana** riguardano l'esperienza diretta presso il Policlinico S.Matteo, sono:

Totale donazioni	Inviolate	Idonee	Non Idonee
12	10	7	3

Le principali cause di non idoneità per questa donazione sono in primis la fragilità o scarsità della membrana, ma anche la contaminazione batterica.

### Conclusioni

Sia l'esperienza della donazione del sangue cordonale che quella nuovissima di raccolta della membrana amniotica mi hanno fatto riflettere: quando stiamo proponendo un servizio innovativo e sensazionale, come nel nostro caso, è facile pensare di avere fra le mani qualcosa di infallibile, invece nella realtà ci si deve scontrare con problematiche di diversa natura (pratica e non). Occorre inoltre ricordare come il grado di accettazione dei servizi, nonché la loro qualità dipenda sempre dalla persona che li esegue. Per aumentare i numeri è chiaro ed evidente che occorre un'opera di sensibilizzazione sicuramente più incisiva, sia nei confronti delle donne che del personale sanitario. Infatti nel progressivo processo di aziendalizzazione del sistema sanitario, accade spesso che l'operatore direttamente coinvolto nel prelievo del tessuto, consideri la procedura come un costo in termini di tempo e materiali, che non gli verrà retribuito.

### Bibliografia

1. Donna & Donna - Il giornale delle Ostetriche "E la placenta" di F. Fronte
2. Angelucci L. "Relazione sugli estratti placentari per il Ministero della Sanità del 10/08/78"

3. Gazzetta Ufficiale n° 209 del 08/09/98 - Decreto del 02/09/98
4. Broxmeyer - Douglas - Hangoc et al.  
"Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem - progenitor cells" (Proc. Natl. Acad Sci 1998)
5. Locatelli - Pedrazzoli  
"Recombinant human G-CSF : how wide is the field of clinical applicability?"
6. Kustzberg - Laughlin - Smith et al.  
"Placental blood: as a source of hemopoietic stem cell for transplantation into unrelated recipients"
7. Meister - Tosch - Mary - Widshwendter - Hunter - Sperl  
"Identification of CD34 cord blood cells and their subpopulation in preterm and term neonates using tree color flow cytometry"
8. Sour - Zaujani - Cornetta et coll.  
"Persistence of human lineage selfrenewing lymphohaemopoietic stem cells in chimeric sheep"
9. Atti del convegno "Dalla placenta alla membrana amniotica, le fasi di un processo tutto da scoprire" tenutosi a Pavia il 27-28 febbraio 2003; organizzato dalla Banca dei Tessuti della Regione Veneto. Relatori: Dott. Gatto - Dott.ssa Bredariol - Dott. Paolin - Ost. Giurato.

### Riassunto

Questo lavoro si propone di offrire un piccolo percorso lungo l'evoluzione dell'utilizzo degli annessi fetali. Comunque l'attenzione è focalizzata principalmente sulla donazione di sangue cordonale e quella molto più recente e meno conosciuta della membrana amniotica. Le due donazioni vengono brevemente spiegate e messe a confronto per giungere alla considerazione finale e comune che, per ottenere il maggior numero di atti volontari di donazione è necessario un capillare lavoro di sensibilizzazione e informazione delle donne. L'ostetrica, figura che segue da vicino la gravidanza, è sicuramente la persona più adatta a compiere quest'opera.

### Summary

This work want to offer a little course along the evolution of fetal adnexa's use. The attention is however placed on the umbilical cord blood and amniotic membrane gifts, the last one more recent and less known. Both the gifts are explained and compared, to reach the same conclusion: a capillary sensibilization and information work is necessary

to obtain the greatest number of voluntary gifts. The midwife, very closed to pregnancy figure, is the most suited person to reach this purpose.

Parole chiave	Key words
annessi fetali	fetal adnaxa
placenta	placenta
membrana amniotica	amniotic membrane
donazione	gift
cellule staminali	stem cells
trapianto a basso rischio	low risk transplantation
sensibilizzazione	sensibilization
vantaggi	advantages
controindicazioni	contra-indications
confronto	comparison

## Utilità' dell'Amnioinfusione terapeutica e profilattica in travaglio di parto.

**Luana Danti, Cristina Barbieri, Alberto Testori , Lorena Barbetti, Maria Elena Chiari, Umberto A Bianchi**

**Clinica Ostetrico Ginecologica - Università di Brescia**

### Scopo del lavoro

L'amnioinfusione (AI) in travaglio di parto eseguita mediante catetere trans-cervicale è una metodica ampiamente validata dalla Medicina dell'Evidenza, efficace per diminuire significativamente la quota di tagli cesarei (TC) eseguiti per tracciato non rassicurante in presenza di decelerazioni variabili e per diminuire l'incidenza di Sindrome da Aspirazione di Meconio in caso di liquido tinto 2-3. La revisione dei dati più recenti della letteratura mostra infatti come in presenza di tracciato cardiocografico (CTG) con decelerazioni variabili e prolungate, tale procedura migliori il quadro CTG in almeno la metà dei casi, riducendo pertanto del 50% l'incidenza di TC e specificatamente di quella quota di TC eseguiti per sospetta sofferenza fetale.<sup>(4)</sup> È in grado di diminuire di circa 2/3 il numero di neonati con Punteggio di Apgar <7 al primo minuto e dimezza sia la quota di neonati con pH <7.20 che l'incidenza di morte perinatale. Anche in presenza di liquido tinto l'AI è in grado di ridurre del 50% la presenza di decelerazioni variabili e del 38% l'incidenza di TC per tracciato non rassicurante, riduce di circa 2/3 l'incidenza di Sindrome da Aspirazione di Meconio, dimezza il numero di ricoveri NICU e di ricorso a ventilazione positiva del neonato.<sup>(5)</sup> La quota di neonati con Punteggio di Apgar <7 al primo minuto risulta ridotta del 50%, così come l'incidenza di acidosi alla nascita. L'AI riduce inoltre di circa 2/3 la mortalità perinatale ed elimina quasi totalmente il rischio di Encefalopatia Ipossico Ischemica.

Presso la nostra Clinica abbiamo condotto una valutazione retrospettiva delle procedure di amnioinfusione eseguite nel corso dell'anno 2003, allo scopo di confrontare l'utilità dell'amnioinfusione "profilattica" in caso di presenza di liquido tinto con l'amnioinfusione "terapeutica", in presenza di tracciato cardiocografico (CTG) non rassicurante, sia nel ridurre l'incidenza di TC che nel prevenire sequele neonatali importanti.