

■ PARTO PRETERMINE

Riccardo Morgera

Servizi Ambulatoriali e Day Service Ostetrico-Ginecologico,
Casa di Cura Ospedale Internazionale, Napoli

Il parto pretermine rappresenta una condizione clinica patologica dell'ostetricia di enorme rilevanza, per i suoi risvolti clinici e medico-legali, così come per le problematiche economico-sociali.

Tale quadro clinico è responsabile, da solo, di più dei 2/3 della mortalità e morbilità neonatale e i neonati sopravvissuti presenteranno, in un'alta percentuale, deficit neurosensoriali a distanza.

Secondo la WHO e la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), si definisce pretermine il parto che avviene prima della 37⁺⁰ settimane di gravidanza, indipendentemente dal peso del neonato. Sono da distinguersi due diverse condizioni, definibili come parto pretermine (PPT) a insorgenza spontanea e nascita pretermine indotta (iatrogeno) per una condizione patologica materno-fetale (condizioni ipertensive, infezioni, dismetabolismi, eventi tromboembolici, IUGR con alterazioni emodinamiche, corioamnionite).

Il parto pretermine spontaneo (70-80% dei casi) comprende anche i casi di rottura prematura pretermine delle membrane (PPROM) (1/3 dei casi) e i casi di insufficienza cervicale (1%). In relazione all'epoca gestazionale in cui si esplica distinguiamo:

- parto pretermine tardivo tra 32+0-36+6 settimane di gestazione (85% dei parti prematuri);
- parto pretermine precoce tra 24+0-31+6 settimane di gestazione (10% dei parti prematuri);
- parto pretermine estremamente precoce prima delle 23+6 settimane di gestazione (5% dei parti prematuri) (22+6-23+6).

■ Parto pretermine spontaneo

La sindrome del parto pretermine è considerata il risultato di un processo cronico di origine multifattoriale, con manifestazioni eterogenee coinvolte che interagiscono diversamente fra loro. Tali fattori possono determinare, a livello uterino, aumento della contrattilità miometriale, attivazione membrano-deciduale e modificazioni cervicali che si manifestano, rispettivamente, mediante travaglio pretermine, rottura prematura pretermine delle membrane o insufficienza cervicale.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'ipotesi patogenetica del parto pretermine, considerata più valida, è quella che viene definita come sindrome della risposta infiammatoria intrauterina (FIRS). Tale sindrome consta nell'attivazione della via del parto, per mezzo della sintesi di prostaglandine da parte del miometrio e delle membrane amniocoriali; le prostaglandine sono, a loro volta, responsabili delle contrazioni uterine e delle modificazioni cervicali. A monte di questo meccanismo ci possono essere diversi percorsi. Uno è rappresentato dallo stress materno, con l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, mediante la secrezione a catena di CRH, ACTH e cortisolo; il cortisolo, infine, è responsabile della sintesi delle prostaglandine. Un altro percorso di innesco è rappresentato dai processi infettivi che interessano annessi e feto; questi quadri clinici attivano la produzione di citochine infiammatorie e, conseguentemente, la sintesi di prostaglandine che innescano le contrazioni uterine, la PPRM e la maturazione cervicale, con conseguente parto pretermine [1].

Il parto pretermine deve essere considerato come una sindrome clinica nella quale, diversi meccanismi implicati nel parto sono attivati prematuramente; un'alterata regolazione dei sistemi immunitari, con un'esagerata risposta ai processi infiammatori ne rappresentano i meccanismi centrali [2].

Il 25-40% dei casi di PPT ha una causa infettiva, con un tasso tanto maggiore quanto più precoce è l'epoca gestazionale al momento della manifestazione clinica (travaglio pretermine, PPRM). Si ritiene, in genere, che i micro-organismi risalgano dal tratto genitale inferiore, attraversino la barriera cervicale e invadano la decidua, il corion-amnios e il liquido amniotico, con possibile interessamento del prodotto del concepimento. Nelle donne con travaglio di parto pretermine, a membrane integre, i più comuni micro-organismi coinvolti sono l'*Ureoplasma urealiticum*, il *Micoplasma hominis*, la *Gardnerella vaginalis* e alcune specie di *Bacteroides*, tutti micro-organismi a bassa virulenza [3], mentre quelli associati con la corionamnionite e l'infezione fetale dopo la PPRM (*Streptococcus* gruppo B e *Escherichia coli*) sono riscontrati solo occasionalmente. Questi micro-organismi colonizzano il compartimento intrauterino in prevalenza attraverso la via ascendente dalla vagina, ma anche per via ematogena transplacentare (polmonite, pielonefrite, batteriuria asintomatica, appendicite) retrograda dal peritoneo attraverso le tube e iatrogena come conseguenza di una procedura di

diagnosi prenatale invasiva. L'infezione intrauterina è spesso cronica e di solito asintomatica, fino al momento in cui inizia il travaglio e/o si manifesta la rottura delle membrane.

Recenti studi hanno posto in risalto una possibile relazione tra alterazioni periodontali della cavità orale, con un'associata infiammazione sistemica e/o parto pretermine, sottolineando, inoltre, come una corretta igiene e cura dentale possa avere un importante ruolo preventivo nel parto prematuro [4]. È stato ipotizzato che l'inizio del travaglio pretermine può essere considerato un meccanismo di difesa da parte dell'organismo materno (con l'intento di eliminare i tessuti sede di infezione/infiammazione) o da parte del feto (sopravvivenza in un ambiente ostile).

Anche l'endometriosi, infiammazione cronica causata da una disfunzione ormonale/immunologica, presenta meccanismi patogenetici (ormoni, citochine e fattori di crescita) simili a quelli che attivano i processi infiammatori della placenta e del miometrio nel parto pretermine [5].

Da ultimo, è stata valutata la stretta associazione tra presenza di anticorpi antitiroide (anticorpi antiperoossidasi e antitireoglobulina) e rischio di parto pretermine [6].

Le anomalie della continenza cervicale sia congenite (alterato rapporto tra componente muscolare e connettivale) sia traumatiche (conizzazione, ripetute dilatazioni) possono essere considerate come fattori coinvolti nell'eziopatogenesi del PPT.

In definitiva, il PPT precoce spontaneo (<32 settimane) è più frequentemente associato a un'eziologia infettiva e/o a debolezza del tessuto cervicale, condizioni che determinano l'attivazione dei processi infiammatori, mentre i meccanismi patogenetici più di frequente implicati nel determinismo del PPT tardivo spontaneo (32-37 settimane) sono quelli legati all'aumento prematuro delle concentrazioni di CRF, come avviene nell'iperdistensione uterina e nello stress materno/fetale.

La **diagnosi** di travaglio pretermine si basa sul rilievo documentato di contrazioni uterine dolorose e regolari, persistenti (4 in 20 minuti o 8 in 60 minuti, della durata di almeno 30 secondi), associate a modificazioni della cervice uterina (dilatazione cervicale >2 cm, collo raccorciato >80%) e/o PPRM.

La presenza di segni e/o sintomi di PPT rappresenta la prima causa ostetrica di ricovero; le conseguenze di un'errata diagnosi determinano da una parte lo spreco inutile di risorse legate a ospedalizzazione e trattamento di pazienti con "falso" travaglio pretermine, dall'altra il rischio di non riconoscere i casi realmente meritevoli di trattamento immediato o trasferimento in "utero" in centri con competenze neonatologiche dotati di terapia intensiva neonatale (TIN).

Il parto pretermine spesso è preceduto, durante la gravidanza, da episodi di minaccia di parto pretermine ma, mentre la diagnosi di parto pretermine non presenta difficoltà, i problemi si hanno con la minaccia di parto pretermine che ha,

comunque, la valenza principale ai fini della prevenzione della mortalità prenatale, in quanto se il travaglio è già in atto le possibilità di intervento sono più limitate.

Durante gli ultimi vent'anni la scoperta della fibronectina fetale nelle secrezioni vaginali e l'accorciamento della cervice valutata ecograficamente sono diventati i principali fattori predittivi secondari del parto pretermine. L'utilizzo di questi marcatori non è raccomandato generalmente, per lo screening delle gravidanze a basso rischio; è usato principalmente per definire nuovi interventi nelle popolazioni ad alto rischio (basse condizioni socio-economiche, condizioni di stress materno, procreazione medicalmente assistita, iperdistensione uterina, malformazioni uterine o miomi uterini, ridotto o eccessivo incremento ponderale), onde evitare procedure non necessarie nel management di tali pazienti [7].

I livelli di fibronectina fetale nelle secrezioni vaginali possono essere elevati come conseguenza di un processo patologico infettivo, coinvolgente la giunzione coriondeciduale, che spesso precede un travaglio pretermine. La fibronectina è una glicoproteina della matrice extracellulare prodotta dal corion con ruolo di collante fra le membrane amniocoriali e la decidua. Viene riscontrata normalmente nelle secrezioni cervico-vaginali a epoche gestazionali <20 settimane, quando non si è ancora verificata la completa fusione tra membrane e decidua, così come presso il termine di gestazione, quando iniziano i fenomeni di disgiunzione di tale interfaccia. La sua identificazione tra la 22^a e la 35^a settimana di gestazione è considerata un marker di danno della giunzione coriondeciduale, evento fortemente associato allo scatenamento del PPT spontaneo. Un recente studio ha dimostrato come il test alla fibronectina fetale ha una scarsa efficacia nel predire il parto pretermine, mentre mostra un potenziale maggiore nell'identificare pazienti con sospetto parto pretermine ma non a rischio e che, pertanto, non necessitano di ospedalizzazione [8].

Si è evidenziato come le modifiche della cervice uterina iniziano dall'orifizio uterino interno, procedendo poi verso l'esterno; tale osservazione ha permesso di sviluppare e approfondire la diagnostica ecografica transvaginale del collo dell'utero, applicata alla minaccia di parto pretermine. La lunghezza residua (funzionale) del canale cervicale, misurata dopo le 15 settimane di gravidanza, rappresenta il parametro predittivo di PPT più accurato e riproducibile; il funneling (imbutizzazione del canale cervicale conseguente a dilatazione dell'orifizio uterino interno), la cui misurazione è difficilmente riproducibile, non si è dimostrato più affidabile della lunghezza del canale cervicale, come predittore indipendente di PPT (linee guida AOGOI). Il valore di cut-off ottimale della lunghezza cervicale varia tra i 25 e i 35 mm, nelle donne asintomatiche tra la 20^a e la 24^a settimana di gestazione; a questi cut-off i valori di sensibilità variano tra il 33-54% e quelli di specificità tra il 73-91%. Viceversa, una lunghezza cervicale <25 mm e/o <22 mm nel secondo trimestre è associata a un aumento del rischio di PPT <35 settimane rispettivamente di 6 e 10 volte. A causa dell'elevato tasso di falsi positivi, la valutazione del

canale cervicale con ecografia transvaginale non viene raccomandata come test di screening per PPT nel secondo trimestre nella popolazione ostetrica generale; è invece giustificata come test di screening in gravide asintomatiche con un rischio documentato per PPT e/o in gestanti con segni e sintomi di PPT. Difatti, in queste pazienti, una cervicometria normale >30 mm consente di escludere un rischio imminente di PPT, di ridurre il numero di ricoveri e di ottimizzare l'assistenza e le risorse economiche indirizzando le pazienti verso controlli seriat ambulatoriali.

Un recente studio ha evidenziato come la combinazione del test della fibronectina fetale e della valutazione ecografica della lunghezza cervicale possa dare valide e utili informazioni nel rischio a breve termine e potrebbe essere utilizzato come guida nel management e nell'identificazione di pazienti a basso rischio di parto prematuro [9]. In donne con minaccia di PPT è stato proposto questo approccio combinato (misurazione del canale cervicale e successivo test alla fibronectina fetale), in caso di lunghezza cervicale <30 mm, al fine di aumentare la predittività di PPT dell'ecografia transvaginale. L'azione combinata dei due test permette di incrementare la predittività del PPT rispettivamente dal 7% entro 48 ore e 11% entro 7 giorni al 26% e 45%.

La batteriuria asintomatica ha una prevalenza del 2-10% in gravidanza ma è dimostrato che lo screening per batteriuria asintomatica e il suo trattamento, in caso di urinocoltura con conta >100.000 batteri/ml, riduce l'incidenza di pielonefrite ma non di PPT; sembra comunque ragionevole effettuare una prima urinocoltura già alla prima visita. Analogamente, vista la stretta correlazione tra vaginosi batterica e PPT spontaneo l'**esecuzione routinaria del tampone cervico-vaginale per la ricerca di vaginosi batterica** è raccomandata in tutte le donne in gravidanza prima della 16^a settimana.

La valutazione del possibile travaglio pretermine inizia con la ricerca delle cause sottostanti; successivamente si deve prendere la decisione di prolungare o meno la gravidanza e si rende quindi necessario, da parte dell'ostetrico, un accurato accertamento del benessere fetale e l'assicurazione che la crescita del feto e la sua maturità continueranno in un ambiente sicuro. Identificare sempre le pazienti a rischio di reale parto pretermine non è comunque facile; circa il 30% dei casi di minaccia di parto pretermine si risolve spontaneamente e il 50% delle pazienti ospedalizzate per minaccia di parto pretermine partoriranno feti a termine.

La **terapia** e il **management** del parto pretermine non trovano ancora un comportamento univoco; il motivo di tanta e tale eterogeneità comportamentale è primariamente imputabile alle diverse cause che, pertanto, richiedono approcci terapeutici differenti e rendono difficile ogni tipo di confronto.

Gli interventi utili a ridurre mortalità e/o morbilità correlati con il PPT possono essere distinti in:

- **primari**: rivolti a tutte le donne, prima o durante la gravidanza, e dedicati a prevenire e ridurre il rischio di PPT;

- **secondari:** diretti a donne con fattori di rischio noti e finalizzati a eliminare o ridurre il rischio di PPT;
- **terziari:** finalizzati al trattamento delle donne in cui il processo del PPT è iniziato, al fine di prevenire o dilazionare il parto, migliorando l'outcome neonatale.

Il riposo assoluto e l'allontanamento delle fonti di stress rappresentano un aspetto importante. Tuttavia, da una parte il rischio di fenomeni tromboembolici (immobilizzazione prolungata) e, dall'altra, una revisione di trial randomizzati disponibili sull'utilità di tale procedura come misura preventiva del PPT in donne ad alto rischio non hanno mostrato l'esistenza di evidenza di reale efficacia. Il prolungamento della gravidanza, anche se di pochi giorni, ha come obiettivo primario quello di consentire la somministrazione dei glucocorticoidi per l'induzione della maturità polmonare fetale e per ridurre i rischi di distress respiratorio (RDS), morte neonatale ed emorragia intraventricolare.

Un recente studio retrospettivo ha evidenziato come su 14.515 nati, 856 (5,9%) erano inquadrabili come nati da parto pretermine tardivo (late preterm infants); nel 12,5% di questi era presente un'umentata morbidità respiratoria e 84 (9,8%) hanno richiesto un supporto respiratorio; naturalmente l'umentata morbidità respiratoria passava dal 3,3% per i nati a 37 settimane al 40,8% per i nati a 34 settimane [10]. Si è anche visto che i nati late preterm, rispetto ai nati a termine, presentano un'umentata incidenza di sindrome da distress respiratorio (16,5% *vs* 0,3%), ritardo di crescita (24,8% *vs* 4%), iperbilirubinemia e/o necessità di fototerapia (37,9% *vs* 11%) e sepsi (4,9% *vs* 0,3%) [11].

Il trattamento farmacologico che si impiega tradizionalmente è mirato all'arresto delle contrazioni uterine (tocolisi); i diversi principi attivi utilizzati si sono dimostrati in grado di procrastinare il parto da 48 ore a 7 giorni, ma non di diminuire in assoluto l'incidenza del PPT e della mortalità perinatale correlata. Come già argomentato, l'obiettivo principale di queste sostanze è quello di posticipare il parto per il tempo necessario a instaurare una terapia per la profilassi della RDS e di consentire il trasferimento in utero in centri di 2° livello ove sia possibile ottimizzare e pianificare la nascita. Quindi se ne consiglia l'uso da 24+0 settimane a 33+6 settimane, per un tempo di 48 ore, in associazione alla terapia con corticosteroidi. Per quanto riguarda il ruolo della terapia tocolitica di mantenimento (>48 ore), essa può essere giustificata in casi selezionati di PPT estremamente precoci e in cui siano stati esclusi compromissione fetale e infezione.

Il **progesterone** e il **17-alfa idrossiprogesterone caproato** hanno dimostrato una significativa efficacia nel ridurre il parto pretermine in pazienti a rischio trattate mediante somministrazione settimanale intramuscolare di idrossiprogesterone caproato o somministrazione giornaliera di progesterone micronizzato per via vaginale [12]. In donne senza segni e/o sintomi di PPT ma con cervice raccorciata a controllo ecografico transvaginale nel secondo trimestre, l'uso profilattico del

progesterone è associato a una riduzione significativa del tasso di PPT <34 settimane e di mortalità e morbilità perinatale.

Gli **inibitori della sintesi delle prostaglandine (indometacina, naproxene, ketoprofene)** sono stati valutati per la loro efficacia tocolitica, in quanto bloccano l'attività della ciclo-ossigenasi che è l'enzima responsabile della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine. Un recente studio ha comparato tali farmaci al magnesio solfato, ai farmaci che bloccano i canali del calcio, ai beta-mimetici e ai farmaci che bloccano i recettori per l'ossitocina evidenziando come, nel breve termine di 48 ore, gli inibitori della sintesi delle prostaglandine e i farmaci che bloccano i canali del calcio mostrano la più alta probabilità di ritardare il parto, migliorando l'outcome materno-fetale [13]. Tuttavia, l'uso di questa categoria di farmaci è controindicata nelle donne con insufficienza renale e/o epatica o con difetti della coagulazione. Inoltre, bisogna considerare i potenziali effetti collaterali sul feto (chiusura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, emorragia intraventricolare, riduzione del flusso renale con oligoidramnios). Queste osservazioni, quindi, suggeriscono che la terapia tocolitica con indometacina sia da riservare ai casi selezionati, in cui il travaglio di parto pretermine insorga prima delle 32 settimane, e per una durata non superiore alle 48 ore.

I **beta-mimetici** e, in particolare, la ritrodina è efficace, per somministrazione endovenosa, nel prolungare la gravidanza oltre le 48 ore e fino a 7 giorni. Tuttavia, la terapia di mantenimento oltre le 48 ore non è associata a un miglioramento degli esiti neonatali, così come la somministrazione orale degli stessi non si è dimostrata efficace nella terapia di mantenimento dopo l'evento acuto. Gli effetti negativi sulla madre (aritmie, tachicardia, dolore toracico, palpitazioni, cefalea ed edema polmonare) possono essere minimizzati da un'attenta selezione delle pazienti, nonché dalla stretta aderenza ai protocolli di trattamento disponibili, valutando, da parte del medico, ogni singolo caso e monitorando i possibili effetti collaterali. In conclusione, a dispetto della loro efficacia, la mancanza di un profilo di sicurezza è responsabile di un loro uso discontinuo con necessità di alternative terapie tocolitiche [14]. Recentemente la nota AIFA del farmaco (2013) ha divulgato importanti restrizioni sul ruolo dei beta-agonisti a breve durata d'azione nelle indicazioni ostetriche, ribadendo come essi potrebbero essere associati a gravi, talvolta letali, eventi avversi cardiovascolari.

Il **solfato di magnesio** è in grado di ridurre la contrattilità uterina, in quanto compete con il calcio, riducendo i processi di attivazione dei miociti, responsabili delle contrazioni uterine e prevenendo così il rischio di parto pretermine [15]. Questo preparato è molto usato, come tocolitico, in molte parti del mondo ma è raramente utilizzato con questa indicazione in Europa. Si è comunque visto che il solfato di magnesio presenta un potenziale effetto neuroprotettivo e sarebbe indicato un suo utilizzo per prevenire i parti pretermine in epoche antecedenti la 32^a settimana [16].

Gli **antagonisti dell'ossitocina** (atosiban) risultano avere la stessa efficacia tocolitica dei beta-mimetici, ma con una significativa riduzione degli effetti collaterali materni. Tuttavia, questo trattamento a 3 step, indicato dall'AIFA per il travaglio pretermine non complicato, deve essere usato per una durata che non superi le 48 ore, in quanto l'utilizzo dell'atosiban, nella terapia di mantenimento oltre le 48 ore, non si è dimostrata in grado di apportare miglioramento degli esiti neonatali. Controindicazioni al suo uso sono rappresentate da eclampsia/preeclampsia grave, infezione intrauterina, emorragia anteparto, placenta previa, distacco di placenta e IUGR. Recentemente sono stati valutati in trial clinici di II fase una nuova classe di farmaci antagonisti per i recettori della vasopressina (tolvaptan) e un nuovo antagonista dei recettori dell'ossitocina (retosiban). Sono però necessari ulteriori approfondimenti clinico-scientifici, soprattutto per valutare la mancanza di selettività e sede di azione e le differenze di azione in vivo/in vitro, per considerare un loro potenziale uso nel parto pretermine [17].

Nelle donne con PPRM l'uso della tocolisi è ancora controverso. Un recente studio su 408 donne ha comparato un trattamento tocolitico con un trattamento senza tocolisi, in caso di PPRM. Il trattamento tocolitico non era associato a un incremento della mortalità perinatale e si aveva un periodo di latenza maggiore, con poche nascite entro le 48 ore (RR 0,55). Vi era però un significativo aumentato rischio materno di corionamnionite [18].

Per quanto riguarda la **terapia antibiotica**, si è evidenziato come essa sia efficace, se eseguita prima delle 16-20 settimane, nel ridurre il tasso di PPT in gravide asintomatiche con infezione genito-urinaria. In caso di urinocoltura positiva sono da preferire cefalosporine di seconda generazione a dosi piene; in caso di vaginite batterica, invece, è raccomandato l'uso della clindamicina.

È invece **raccomandato il protocollo di terapia per la profilassi dello streptococco di gruppo B** in tutti i casi in cui il travaglio è iniziato e il parto è improcrastinabile (ampicillina 2 g ev seguita da 1 g ogni 4 ore; nei soggetti allergici eritromicina 500 mg ev ogni 6 ore), tranne in caso di tampone vaginale e rettale negativi nelle 5 settimane precedenti. Nelle PPRM <32 settimane, la terapia antibiotica dovrebbe essere somministrata nelle donne non in travaglio, in ordine al prolungamento della gravidanza (2-7 giorni) e alla riduzione della morbilità materno/neonatale. Il regime terapeutico di scelta prevede una prima dose, per via endovenosa, seguita da una successiva somministrazione per via orale, prediligendo, come molecole di prima scelta, la penicillina e/o l'eritromicina; l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, invece, non dovrebbe essere utilizzata, visto il maggiore rischio di enterocolite necrotizzante del neonato [19].

Uno studio recente ha valutato come l'efficacia della cefazolina con l'aggiunta della claritromicina abbia mostrato maggiori effetti benefici, in termine di riduzione di funicoliti, rispetto all'uso della sola cefazolina e/o in aggiunta all'eritromicina [20].

La **terapia corticosteroidica** in gravide a rischio di PPT comprese tra 24+0 e 33+6 settimane è efficace nell'induzione della maturità polmonare fetale e nella riduzione della RDS neonatale, con un'efficacia massima nei nati tra le 48 ore e i 7 giorni dalla prima dose. L'efficacia è comprovata fino alla 34^a settimana di amenorrea, mediante la somministrazione di un singolo ciclo di terapia in quanto, dopo le 34 settimane, lo sviluppo polmonare si può definire completo e non è dimostrato un miglioramento dell'outcome neonatale. In neonati oltre la 34^a settimana, che potrebbero comunque avere effetti negativi legati alla prematurità, il rischio della terapia cortisonica potrebbe eccedere rispetto ai reali benefici [21]. Un recente studio ha evidenziato come l'intervallo di tempo ottimale tra la somministrazione di corticosteroidi antenatali e il parto è di 1-7 giorni [22]. Non ci sono evidenze sull'efficacia di somministrazioni ripetute, che andrebbero quindi evitate sia per gli effetti collaterali sulla madre, sia perché possono danneggiare lo sviluppo dei meccanismi di adattamento del feto allo stress.

Un recente studio del Prenatal Corticosteroid International IPD Group sta analizzando i lavori di 10 trial, riguardanti circa 4.730 donne e 5.650 bambini, sull'eventuale efficacia di una dose di corticosteroidi ripetuta nelle donne che rimangono a rischio di parto pretermine per più giorni, dopo un'iniziale somministrazione corticosteroidica. Di questi trial in 6 casi veniva ripetuta una somministrazione di cortisonici a 7 giorni dalla prima somministrazione; in 1 caso a 14 giorni di distanza e in 3 casi la dose veniva ripetuta solo quando il parto prematuro era considerato imminente. Questi studi hanno dato risultati contrastanti; in caso di trattamento ripetuto a 7 giorni, rispetto ai casi nei quali il trattamento corticosteroidico non era ripetuto, si è riscontrato un ridotto rischio di sindrome da distress respiratorio, ma la ripetuta dose di cortisonici era legata a una media di peso alla nascita inferiore di circa 75,8 g. Rimane comunque incerto se sia effettivamente raccomandata una dose ripetuta, quale è il numero di dosi da ripetere e a quale dosaggio [23].

Un ulteriore recente studio multicentrico, eseguito su gravide tra la 24^a e la 33^a settimana, ha voluto considerare l'eventuale efficacia di una somministrazione ripetuta di cortisonici, considerando che circa il 50% di queste pazienti ritarderà il parto di circa 7-15 giorni. Tale studio ha valutato, in termini di mortalità fetale e/o di disabilità neurologiche, quali differenze erano presenti in caso di monosomministrazione e/o somministrazioni ripetute di cortisonici. Lo studio ha concluso che nei due gruppi non venivano riscontrate differenze statisticamente rilevanti e quindi in pazienti a rischio di parto pretermine non sono raccomandate somministrazioni multiple di cortisonici [24]. Il trattamento dovrebbe prevedere la somministrazione di 2 dosi da 12 mg (di betametasone) da eseguire in 24 ore e poiché anche il trattamento con cortisone per meno di 24 ore è associato a significativa riduzione della morbilità e mortalità neonatale, bisognerebbe comunque somministrare la prima dose di cortisone, anche se, in considerazione

dello scenario clinico, non si potrà somministrare la seconda dose [25]. I dosaggi indicati sono validi anche nelle gravidanze multifetali mentre, in presenza di feti con IUGR, a rischio di parto pretermine, la situazione è ancora più delicata, in quanto è da valutare se l'esposizione di questi feti ai glucocorticoidi potrebbe essere di beneficio, in termini dello sviluppo cardiovascolare, neurologico e respiratorio [26]. Un recente studio ha evidenziato come la capacità della placenta e della barriera emato-cerebrale dei feti IUGR non sia in grado di eliminare l'eccesso di glucocorticoidi dal tessuto cerebrale; si è quindi ipotizzato che l'uso di glucocorticoidi, antenatale, potrebbe avere diversi effetti nei feti pretermine IUGR, rispetto ai feti pretermine con peso regolare, coinvolgendo in maniera negativa il sistema neurologico e cardiovascolare in via di sviluppo, senza il completo beneficio degli effetti positivi a livello polmonare [27]. A livello materno la somministrazione di corticosteroidi potrebbe determinare un'iperglicemia transitoria da 12 ore a 5-7 giorni dopo il trattamento; si potrebbe, pertanto, avere qualche difficoltà nel management in caso di diabete materno.

Il **cerchiaggio cervicale** è un presidio chirurgico che richiede precise indicazioni e condizioni permissivi, basate soprattutto sulla valutazione ecografica della cervice uterina. Un cerchiaggio preventivo potrebbe essere indicato solo in pazienti a elevato rischio (3 aborti tardivi e/o PPT nel secondo trimestre), mentre un cerchiaggio terapeutico potrebbe essere raccomandato in donne in gravidanza con feto singolo, cervice corta nel secondo trimestre, con storia di aborti spontanei o PPT, ma in assenza di un'eziopatogenesi di tipo infiammatorio. In caso di raccorciamento della cervice uterina nel secondo trimestre di gestazione, studi differenti hanno valutato l'efficacia della somministrazione di progesterone per via vaginale [28], il cerchiaggio cervicale in pazienti con anamnesi positiva per un parto pretermine [29] e infine l'efficacia del pessario vaginale [30]. La combinazione del progesterone per via vaginale, associato al cerchiaggio cervicale, si è dimostrato un metodo valido nel ridurre il rischio di parto pretermine, in gravidanza gemellare con lunghezza cervicale <25 mm [31]. La decisione di rimuovere un cerchiaggio precedentemente effettuato, in caso di PPRM comparsa successivamente, è argomento anch'esso controverso; da una parte vi è la speranza di un prolungamento della gravidanza, ma dall'altra bisogna anche considerare i potenziali rischi di infezione materno-fetale. In realtà, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termine di prolungamento della gravidanza, infezione e outcome neonatale; tuttavia, non essendoci un diretto vantaggio, sembrerebbe più opportuno pensare a una sua rimozione [32].

Anche l'espletamento del parto deve avvenire con particolare attenzione nelle modalità e nei tempi, onde prevenire possibili risvolti medico-legali; un punto fondamentale riguarda il dove partorire e, considerando che in caso di prematurità i problemi sono relativi alle condizioni del neonato, si dovrà fare in modo che il parto avvenga in un centro di alta specializzazione dotato di TIN.

Uno studio recente ha valutato la percentuale di neonati pretermine, nati tra la 29^a e la 34^a settimana, che necessitavano di TIN; i neonati che richiedevano assistenza cardio-respiratoria variavano tra il 39% e il 2,7% rispettivamente a 29 e a 34 settimane, mentre quelli che necessitavano di assistenza nutrizionale passavano dal 77% dei casi a 29 settimane al 7,2% dei casi a 34 settimane. In considerazione di tali risultati questo studio concludeva, in accordo con le linee guida, per un trasferimento “in utero” in centri di alta specializzazione per epoche di parto <33+6 settimane di amenorrea complete [33].

Il **timing del parto** rappresenta un argomento molto delicato e dibattuto, specie in caso di PPRM. Prima delle 34 settimane bisogna avere un atteggiamento conservativo, con trasferimento in “utero”, antibiotico profilassi e terapia cortisonica; dopo le 37 settimane il parto rappresenta la scelta di elezione; tra la 34^a e la 37^a settimana, recenti studi hanno dimostrato che l’induzione del parto non migliora l’outcome della gravidanza, perciò l’atteggiamento di attesa potrebbe rappresentare la prima opzione tra le 34-37 settimane quando non vi è il sospetto di un’infezione in fase attiva, specialmente in caso di cervice sfavorevole [34].

Comunque non vi è un consenso generale e unitario sul management da avere in donne con PPRM tra la 34^a-37^a settimana; un recente studio ha eseguito un trial controllato su 60 ospedali, in Olanda, in donne con PPRM tra la 34^a-37^a settimana e che non hanno partorito per 24 ore dal ricovero. Le partecipanti sono state suddivise in due gruppi; nel primo gruppo erano state arruolate le pazienti in cui era stato indotto il travaglio, nel secondo gruppo le pazienti sottoposte a un management di attesa. Il principale dato da valutare era rappresentato dalla sepsi neonatale, secondariamente si è valutata l’incidenza di RDS e di corionamnionite. La sepsi neonatale si è verificata in 7 pazienti del primo gruppo e in 11 del secondo gruppo; la RDS in 21 pazienti del primo gruppo e in 17 del secondo gruppo, mentre il rischio di corionamnionite era ridotto nel primo gruppo. Tale studio arrivava alla conclusione che, in casi di gravidanza complicata da PPRM tardiva, l’induzione del travaglio di parto non migliorava, sostanzialmente, l’outcome gravidico, rispetto all’atteggiamento di attesa [35].

Negli ultimi anni il **parto** nei pretermine è generalmente eseguito mediante taglio cesareo (TC). C’è da considerare che il feto pretermine è molto più debole del feto a termine, con capacità di compenso molto più limitate nel tollerare lo stress del passaggio nel canale del parto; in tale ottica, il taglio cesareo sembrerebbe la scelta più indicata. Il feto pretermine è tanto più fragile quanto più precoce è l’epoca gestazionale e, quindi, è più soggetto a insulti di natura infettiva, ipossica e meccanica. Ciò lo espone maggiormente al rischio emorragico, specie a livello cerebrale. Sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di outcome tra i feti nati da TC rispetto a quelli nati da parto spontaneo è comunque riportata, in particolare nelle classi di peso più

basse, una percentuale minore di emorragia intraventricolare e di leucomalacia periventricolare dopo TC. Definire delle linee di condotta risulta, però, praticamente impossibile, in quanto ogni caso clinico va considerato tenendo conto delle numerose variabili derivanti dai rilievi clinici e strumentali che orienteranno il ginecologo verso la scelta che riterrà più adeguata alla situazione. L'atteggiamento più opportuno sembra essere quello di effettuare un completo ed esaustivo counseling multidisciplinare con la coppia (riguardo ai tempi e alle modalità del parto, alle modalità di assistenza neonatale e alla prognosi neonatale), scegliendo insieme la condotta più consona alla situazione specifica e redigendo uno **specifico consenso informato**.

Uno studio svedese su 46.726 nati pretermine indica, nei nati tra 34-36 settimane, una riduzione del rischio di mortalità neonatale e infantile in caso di parto spontaneo rispetto al taglio cesareo [36].

Un altro studio ha considerato donne in gravidanza con feto singolo in presentazione podalica, con diagnosi di parto pretermine e/o PPRM, in epoca gestazionale compresa tra 25+0 e 36+6 settimane di gestazione. Lo studio ha valutato la modalità di parto (vaginale *vs* taglio cesareo) in relazione a esiti quali morte neonatale, RDS, emorragia intraventricolare e Apgar <4 al primo minuto; è emerso che il rischio di RDS associato al taglio cesareo è di circa 2,1 volte maggiore rispetto al parto vaginale e presso il termine (34-36 settimane) addirittura di 7,2 volte; si rileva, comunque, una diminuzione della mortalità neonatale e di Apgar <4 al primo minuto [37].

Per quanto riguarda i neonati di peso molto basso e/o estremamente basso, beneficiano di un taglio cesareo i podalici di peso compreso tra 500-1.499 g; per i nati di vertice un vantaggio di sopravvivenza è attribuito al parto vaginale nei casi di nati con peso tra 1.250-1.499 g, mentre il taglio cesareo è protettivo nei confronti delle categorie di peso più basse [38].

Qualora il PPT avvenga tramite TC, il mancato o ridotto sviluppo del segmento uterino inferiore potrebbe rendere difficile, se non impossibile, una corretta e meno traumatica estrazione del feto, tanto più frequente quanto più precoce è l'epoca gestazionale e/o in condizioni di emergenza. Ciò comporta spesso la necessità di effettuare incisioni differenti da quella abituale (longitudinale bassa istmica, trasversa sul corpo, a T invertita) che potrebbero essere associate a una maggiore incidenza di complicanze materne (emorragie, emotrasfusioni, infezioni puerperali, isterectomie) se confrontate con il TC classico.

In conclusione, per quanto riguarda la **presentazione cefalica**, non esiste alcuna robusta evidenza scientifica che supporti l'indicazione di effettuare il taglio cesareo elettivamente nei feti pretermine; per quanto riguarda la presentazione podalica, i dati in letteratura descrivono una maggiore mortalità e/o morbilità perinatale (distacco di placenta, prolasso di cordone, traumi muscolari e viscerali, intrappolamento della testa, asfissia) in caso di parto vaginale, rispetto ai pari

peso in presentazione cefalica o rispetto al TC, soprattutto in caso di età gestazionale <32 settimane.

In caso di **presentazione podalica** gli indirizzi attuali possono essere così riassunti:

- **età compresa tra 22 e 25 settimane:** la peggiore prognosi fetale e l'elevata morbilità materna da TC indirizzano verso un parto vaginale in presenza di condizioni favorevoli, preferibilmente a membrane intatte, per ridurre il traumatismo fetale;
- **età gestazionale di 26-32 settimane:** sebbene la morbilità materna da taglio cesareo rimanga elevata, la migliore prognosi fetale indirizza verso il TC, a meno che le condizioni ostetriche e fetali non siano estremamente favorevoli all'espletamento del parto spontaneo;
- **età gestazionale >32 settimane:** la prognosi fetale buona e la ridotta morbilità materna da taglio cesareo indirizzano verso il TC.

Una recente review, comprendente 6 studi che hanno coinvolto 122 donne, ha valutato la modalità di parto (cesareo *vs* vaginale), in casi di parto pretermine e presentazione cefalica e/o di podice; non si è evidenziata alcuna significativa differenza tra l'esecuzione di un immediato taglio cesareo, rispetto al parto vaginale, in termini di danno neonatale e/o asfissia alla nascita, così come non è emersa una differenza significativa nei riguardi di decessi neonatali, punteggio di Apgar alla nascita (5-7 minuti) e/o episodi convulsivi; non sono presenti, però, dati riguardanti il rischio di trasferimento neonatale in TIN [39].

Il **Progetto Obiettivo Materno Infantile** ha stabilito che “il trasporto della gravida e del neonato deve essere considerato una componente essenziale di un piano di regionalizzazione delle cure perinatali”. La condotta corretta prevede il “trasferimento in utero”, presso l'Unità di Ostetricia di una struttura dotata di TIN; se il trasferimento non è possibile, per cause di forza maggiore, si dovrà fare in modo che il neonato, alla nascita, riceva la migliore assistenza e che si disponga il suo immediato trasferimento presso una TIN. Il servizio di trasporto di emergenza neonatale (STEN) deve essere collegato con le reti regionali dell'emergenza/urgenza sanitaria territoriale e l'attività di trasporto deve essere espletata da personale con provata esperienza (TIN).

■ Induzione terapeutica del parto pretermine

La differenza fondamentale, sotto l'aspetto medico-legale, rispetto alla situazione precedente è che in questo caso è il medico che deve attivamente decidere se, come e quando intervenire mediante l'estrazione del feto al fine di salvaguardare la vita e la salute dello stesso e/o della madre.

Il ruolo di numerosi fattori di rischio (stile di vita, fumo, malnutrizione, alcolismo, abuso di droghe, lavoro intensivo, stress e giovane età materna), così come specifiche condizioni patologiche della gravidanza (polidramnios, sanguinamento del terzo trimestre, malattie materne in gravidanza, IUGR, diabete mellito, disfunzioni cardiache/tiroidee, ipertensione e/o gestosi), determinano un rischio di parto pretermine [40].

La **placenta previa** rappresenta un fattore di rischio per il parto pretermine e circa il 5% dei parti pretermine è legato a tale quadro clinico. Il rischio di morbidità materna, inclusa la necessità di trasfusioni di sangue, il cesareo d'urgenza e/o l'isterectomia post-cesarea sono maggiori, così come è maggiore il rate di mortalità e morbidità fetale, soprattutto per la sindrome da distress respiratorio. La maggior parte di queste pazienti manifesterà un parto pretermine e la causa principale è rappresentata dall'eccessivo sanguinamento materno del terzo trimestre.

Di recente altri fattori, indipendentemente dal sanguinamento, sono stati associati all'insorgenza di parto pretermine, in presenza di placenta previa; in tali pazienti, difatti, l'incidenza di infezioni/inflammazioni intra-amniotiche è più frequente, rispetto a quella riscontrata in gravide a termine, suggerendo un meccanismo simile, legato al processo infiammatorio, tra l'insorgenza di un parto pretermine spontaneo e il parto pretermine in presenza di placenta previa [41]. In pazienti di epoca inferiore alle 34 settimane, con placenta previa, il riscontro di una lunghezza della cervice <30 mm, nel terzo trimestre, è associata a un'aumentata incidenza di parto pretermine e/o di taglio cesareo d'urgenza, per sanguinamento, al contrario delle pazienti con placenta previa e regolare lunghezza cervicale [42].

La **restrizione della crescita fetale** complica il 5-10% delle gravidanze e costituisce ancora oggi uno dei problemi più complessi dell'ostetricia moderna, per l'elevata mortalità e morbidità perinatale cui si associa. Ci soffermeremo a dare brevi note, riguardo questa condizione gravidica, in quanto ampiamente discussa nel capitolo sulla velocimetria doppler nel danno fetale e neonatale (cfr. *infra*). Si è evidenziato come tale condizione complichì circa 1/3 dei parti pretermine terapeutici [43].

Recentemente è stata evidenziata una stretta correlazione tra infertilità, parto pretermine e IUGR; donne infertili che concepiscono in seguito a trattamenti specifici sono spesso obese, sviluppano frequentemente diabete gestazionale e sono a rischio di nascita di feti con peso <2.500 g e/o parto in epoca <37 settimane [44]. L'obesità materna, il diabete gestazionale e i disordini ipertensivi in gravidanza rappresentano le cause maggiormente collegate a IUGR e a parto pretermine iatrogeno; in particolar modo, i disturbi ipertensivi sono responsabili di più di ¼ dei very preterm birth, con una diretta correlazione tra età materna, ipertensione, parto pretermine e IUGR; si è inoltre visto come l'outcome

neonatale era indipendente dalle specifiche patologie gravidiche (ipertensione, obesità, diabete) ma direttamente collegato all'epoca gestazionale [45]. Un recente studio ha evidenziato come sia difficile, in presenza di IUGR e preeclampsia, dare raccomandazioni generali sul timing ottimale del parto; feti nati tra la 34^a e la 36^a settimana sono, di fatto, fisiologicamente immaturi, rispetto ai feti a termine e una giusta decisione sul timing del parto potrebbe essere presa avvalendosi di una collaborazione multidisciplinare, in grado di valutare attentamente i rischi legati a un prolungamento della gravidanza, rispetto ai potenziali effetti benefici sulla maturazione fetale [46]. In caso di diabete gestazionale la scelta del timing del parto dipende dalla gravità della turba metabolica e dalle condizioni fetali. Rimane, comunque, non perfettamente chiaro quando far partorire queste pazienti, bilanciando la morbidità neonatale in caso di early preterm da un lato e il rischio di improvvisa morte intrauterina dall'altro, con la prosecuzione della gravidanza; l'*optimum* sarebbe il raggiungimento della 38^a settimana [47].

La condotta clinica deve tendere a prolungare la gravidanza in modo di tentare di raggiungere l'epoca di maturità polmonare fetale (>35 settimane) e, in ogni caso, fino a quando non risulti evidente che l'ambiente intrauterino è divenuto inospitale e/o pericoloso per i feti IUGR. Nel caso di aggravamento di una patologia della madre per la quale il prosieguo della gravidanza metta in serio pericolo la sua vita, il ginecologo dovrà intervenire d'urgenza per rimuovere il feto, indipendentemente dalla prognosi e dalle condizioni fetali.

Non esistono linee guida specifiche per valutare quando estrarre un feto tardivo pretermine IUGR (epoca gestazionale >34 settimane), ma considerando i diversi parametri di valutazione (grado di difetto di crescita, eziologia, volume del liquido amniotico, profilo biofisico del feto e valutazione doppler-flussimetrica) i dati recenti evidenziano come sia giusto, in caso di IUGR singolo, espletare il parto tra la 37^a e la 38^a settimana e, in caso di gravidanza gemellare, tra la 34^a e la 36^a settimana [48]. È, inoltre, molto importante nei feti IUGR cogliere la fase di passaggio dalla condizione di ipossia cronica, in cui sono però ancora presenti i meccanismi emodinamici di compenso (centralizzazione del circolo) a quella gravissima, acidotica e preagonica segnalata dal reverse flow in ombelicale e/o da alterazioni del dotto venoso.

La **gravidanza gemellare** rappresenta un'altra condizione gravidica direttamente collegata al parto pretermine, sia spontaneo che iatrogeno. Un recente studio ha voluto esaminare i rischi di mortalità neonatale e/o morbidità a breve termine, raffrontando, in gravide gemellari, una causa iatrogena di parto pretermine o una condizione di parto pretermine spontaneo, in epoca compresa tra la 34^a e la 37^a settimana. Su 110 pazienti si sono avuti 69 (67,2%) travagli pretermine spontanei e 41 (37,3%) parti pretermine iatrogeni (preeclampsia, IUGR); non sono state evidenziate differenze di punteggio di Apgar alla nasci-

ta, ma si è avuto un caso di morte perinatale nel gruppo iatrogeno e una maggiore incidenza di distress respiratorio, con successivo trasferimento in TIN, considerando anche i fattori indipendenti che influenzavano l'outcome neonatale (epoca gestazionale, preeclampsia) [49].

Un altro aspetto importante riguarda il timing perfetto del parto in caso di gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche.

Le gravidanze monocoriali sono, rispetto alle bicoriali, a rischio aumentato di mortalità perinatale; difatti, il tasso di mortalità intrauterina dopo 32 settimane complete di gestazione è pari al 2,1% nelle gravidanze monocoriali e allo 0,3% in quelle bicoriali [50].

Le linee guida del RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) raccomandano un parto elettivo per via vaginale a 36-37 settimane di gestazione nelle gravidanze monocoriali non complicate; il taglio cesareo è raccomandato in caso di specifiche indicazioni cliniche, come la presentazione podalica del primo gemello o un precedente taglio cesareo [51].

Un altro studio ha valutato l'eventuale aumentato rischio di morte intrauterina fetale in caso di gravidanze gemellari monocoriali biamniotiche, rispetto alle bicoriali biamniotiche, per epoche superiori alle 34 settimane. Si è arrivati alla conclusione che, mediante un attento monitoraggio dei gemelli monocoriali oltre le 34 settimane, non si aveva un aumentato rischio di morte intrauterina ed era quindi giusto programmare un parto, in assenza di altre complicazioni intorno alla 37^a settimana [52].

In caso di rare gravidanze gemellari monocoriali monoamniotiche, associate a mortalità perinatale elevata e al fine di ridurre i possibili incidenti del cordone, gli autori raccomandano un monitoraggio intensivo della gravidanza e un taglio cesareo elettivo a 32 settimane di gestazione [51]. È stato anche valutato l'outcome neonatale, in caso di PPRM in gravidanze gemellari con periodo di latenza dal parto superiore alle 24 ore (media di 9 giorni), esaminando la morbilità e/o morbidità neonatale tra il gemello esposto e quello non esposto, nel caso di management conservativo e/o prolungamento della gravidanza. Nel feto esposto alla PPRM l'outcome, in caso di prolungamento della gravidanza, era del tutto simile al gruppo di controllo senza PPRM, suggerendo come non si hanno manifestazioni cliniche deleterie in caso di management conservativo della gravidanza [53].

Da tali considerazioni possiamo ben capire come il rate di feti nati tra la 34^a e la 36^a settimana è, nell'ultimo decennio, notevolmente incrementato. È importante tenere conto di come questi bambini siano ad alto rischio di morbilità e mortalità rispetto ai neonati a termine; si è visto che tra i nati a 34, 35 e 36 settimane di gestazione, rispettivamente il 27%, 18% e 8% presenterà distress respiratorio; un'assistenza meccanica ventilatoria si riscontra nell'8,5% dei casi a 34 settimane e nel 5,5% dei casi a 35 settimane; una terapia con surfactante

è stata eseguita a tutti i neonati intubati a 34 settimane; 1/3 dei neonati nati a 34-35 settimane è stato trasferito in centri con TIN rispetto all'11% dei nati a 36 settimane [54].

La sopravvivenza e morbilità dei neonati è l'aspetto più rilevante legato alla prematurità. Vi è sicuramente un miglioramento e un notevole progresso nelle tecniche rianimatorie neonatali, ma la mortalità è ancora alta, soprattutto per le settimane basse di gestazione e per i neonati di peso inferiore ai 1000 g.

Riteniamo necessaria tale osservazione in quanto è importante ribadire che, soprattutto alle settimane basse di gestazione, anche se il neonato ha acquisito la capacità vitale, la morte è un evento che ci si può frequentemente aspettare e, in tale caso, si deve semplicemente valutare se erano state predisposte le adeguate norme di assistenza neonatale che, in ambito medico-legale, possono essere considerate importanti per valutare la condotta dell'équipe ostetrico-neonatalogica.

Studi sul cervello fetale hanno evidenziato che la natura del danno neurologico fetale dipende sia dalla severità dell'insulto sia dall'epoca gestazionale fetale nella quale si è manifestata. Volpe, nei suoi studi [55] ha coniato il termine di "encefalopatia del prematuro" per mettere in risalto come il danno cerebrale sia causato, primariamente, da un evento distruttivo e, secondariamente, da un difetto trofico e di conseguenza maturativo.

Di recente si è evidenziata la correlazione tra fenomeni infiammatori e danno della sostanza bianca del cervello, con conseguente paralisi cerebrale dei feti pretermine [56].

In questo studio si è evidenziato come feti pretermine deceduti presentassero, in presenza di danno della sostanza bianca del cervello, una bassa carica microbica a livello cerebrale; veniva quindi ipotizzato il ruolo di un messaggero non infettivo ma infiammatorio (aumentata secrezione di citochine da parte delle cellule endoteliali fetali), a livello intrauterino, nel potenziare un danno cerebrale in caso di batteriemia fetale (corioamnionite).

Un recentissimo studio ha valutato il possibile impatto sullo sviluppo neurologico di feti estremamente pretermine (23-28 settimane di gestazione), in caso di emorragie intraventricolari di basso grado; si è arrivati alla conclusione che in presenza di emorragia intraventricolare di grado 1-2, anche in assenza di documentato danno a carico della sostanza bianca e/o altre anomalie ecografiche tardive, è comunque presente uno sviluppo neurologico avverso (paralisi cerebrale, sviluppo neurologico ritardato) in tali feti altamente pretermine [57].

Il parto pretermine [58, 59].

1. Il più importante fattore di rischio di PPT è rappresentato dalla storia di precedente PPT, la cui ricerca anamnestica deve essere attentamente indagata.
2. Non sono raccomandati programmi di screening con ecografia transvaginale e test alla fibrinonectina fetale in gravide a basso rischio; tali metodiche potrebbero essere utili per identificare gravide con basso rischio di PPT imminente, nelle quali è possibile evitare l'ospedalizzazione e terapie non necessarie.
3. L'ecografia transvaginale del canale cervicale è giustificata come test di screening a 16-24 settimane in gravide asintomatiche con un rischio documentato per PPT e in gestanti con segni e/o sintomi di PPT; una cervicometria >30 mm consente di escludere un rischio imminente di PPT.
4. È raccomandato lo screening delle gravide a epoca gestazionale inferiore alle 16 settimane mediante l'esecuzione di urinocoltura e tampone cervico-vaginale, in quanto il trattamento dei casi positivi è associato a riduzione dell'incidenza di PPT.
5. Il razionale della terapia del PPT non è prolungare il più possibile la durata della gravidanza, ma dilazionare il parto per il tempo necessario ad attuare la profilassi della RDS con corticosteroidi e predisporre il trasferimento in utero in un Centro di II livello.
6. In pazienti tra la 24^a e la 34^a settimana di gestazione a rischio di parto pretermine è raccomandata una singola dose di cortisonici. Il betametasona è considerato il farmaco di scelta (2 dosi im da 12 mg a 24 ore di distanza).
7. La tocolisi farmacologica è in grado di procrastinare il parto di 2-7 giorni, ma non di diminuire l'incidenza di PPT e la mortalità perinatale. Se ne consiglia l'uso da 24 a 34 settimane per 48 ore, in associazione alla terapia con corticosteroidi. L'atosiban è considerato il tocolitico di prima scelta, mentre la ritrodina può essere gravata da pericolosi effetti collaterali.
8. L'impiego di più farmaci tocolitici contemporaneamente e la tocolisi di mantenimento >48 ore non sono raccomandate.
9. Il ricorso alla terapia antibiotica è raccomandato tra le 24-34 settimane in caso di PPRM, tenendo conto della possibilità di posticipare il parto di 2-7 giorni. A membrane integre gli antibiotici non sono consigliati e vanno riservati solo in caso di batteriuria asintomatica >100.000 batteri/ml o di vaginite batterica, oppure per la profilassi dello streptococco beta nelle donne in cui il parto è imminente, tranne in presenza di tamponi negativi nelle 5 settimane precedenti.

10. Il ricorso al cerchiaggio cervicale può essere considerato in caso di gravidanza monofetale a elevato rischio di PPT (3 aborti tardivi o PPT nel secondo trimestre; >1 pregresso aborto tardivo o PPT associato a canale cervicale <25 mm a 14-24 settimane); nelle gravidanze gemellari si sconsiglia l'uso del cerchiaggio cervicale per il significativo aumento di PPT.
11. Per quanto riguarda l'assistenza al parto, è buona norma evitare travagli e periodi espulsivi troppo prolungati; bisogna effettuare un esaustivo counseling con la coppia per scegliere insieme la condotta più consona alla situazione specifica.
12. Il ricorso alla ventosa ostetrica non è raccomandabile.
13. In caso di presentazione cefalica non esistono evidenze che supportino la necessità di effettuare il TC, a meno che non sussistano indicazioni diverse dalla sola prematurità.
14. Se la presentazione è podalica l'indirizzo è quello di eseguire il TC per età gestazionali >26 settimane, a meno che le condizioni ostetriche e fetali non siano estremamente favorevoli all'espletamento del parto spontaneo.

Induzione terapeutica del parto pretermine

1. L'esame istologico della placenta riveste estrema importanza medico-legale, in quanto potrebbe mettere in correlazione eventi infiammatori intrauterini legati sia all'insorgenza del parto pretermine inevitabile, sia agli effetti negativi che un'infezione intrauterina potrebbe avere sul sistema nervoso fetale in via di sviluppo. Analogamente, particolari lesioni placentari potrebbero essere presenti in caso di patologie ostetriche (ipertensione, diabete).
2. È importante ottenere dalla paziente (e/o dalla coppia) un consenso informato, a prescindere da qualunque atto si vada a compiere, al fine di renderla partecipe della scelta e cosciente della situazione alla quale va incontro. Il nostro consiglio è quello di rendere le coppie bene edotte soprattutto sui possibili deficit a lungo termine del nascituro. Questa informazione non ha grandi finalità medico-legali, in quanto le conseguenze sono naturalmente indipendenti dall'operato del medico, però la riteniamo indispensabile da un punto di vista umano ed è, contemporaneamente, importante nella tutela del medico, anche da risentimenti ingiustificati da parte dei genitori, nel momento in cui prenderanno coscienza dell'eventuale handicap del figlio.

3. Nel caso della nascita pretermine esiste, comunque, l'obbligo perentorio all'assistenza e rianimazione neonatale, qualunque sia la settimana di gestazione, in accordo con la legge 194/78 art. 7. L'obbligo dei neonatologi è di fornire assistenza, descrivendo tutti i passaggi specifici in cartella clinica.
4. Nei feti IUGR, in caso di alterazioni della velocimetria doppler il ricorso al taglio cesareo pretermine iatrogeno va valutato in funzione della gravità del caso.
5. Nelle gravidanze monocoriali biamniotiche non complicate si raccomanda l'espletamento del parto a 36-37+0 settimane di gestazione [51].
6. Nelle gravidanze monocoriali monoamniotiche non complicate si raccomanda l'espletamento del parto mediante taglio cesareo a 32 settimane di gestazione [51].

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Iliodromiti Z *et al.* *Endocrine, paracrine and autocrine placental mediators in labor.* Hormones 2012;11:397-409.
- [2] Voltolini C, Torricelli M, Conti N, Vellucci FL, Severi FM, Petraglia F. *Understanding spontaneous preterm birth: from underlying mechanism to predictive and preventive interventions.* Reprod Sci 2013 Nov;20(11):1274-92.
- [3] Goldenberg RL *et al.* *Intrauterine infection and preterm delivery.* N Engl J Med 2000;18:1500-6.
- [4] Horton AL, Boggess KA. *Periodontal disease and preterm birth.* Obstet Gynecol Clin North Am 2012;39:17-23.
- [5] Petraglia F *et al.* *Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth.* Fertil Steril 2012;98:36-40.
- [6] He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. *Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies.* Eur J Endocrinol 2012;167:455-64.
- [7] Leitich H. *Secondary predictors of preterm labour.* BJOG 2005;1:48-50.
- [8] Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens JL, Kleijnen J, Westwood ME. *Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis.* Health Technol Assess 2013;17:1-138.
- [9] De Franco EA *et al.* *Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor in preterm birth? A systematic review.* Am J Obstet Gynecol 2013;208:233-6.
- [10] Natile M *et al.* *Short term respiratory outcomes in late preterm infants.* Ital J Pediatr 2014;3:40-52.
- [11] Haroon A *et al.* *Short term neonatal outcome in late preterm vs. term infants.* J Coll Physicians Surg Pak 2014;24:34-8.
- [12] Di Renzo GC *et al.* *The changing role of progesterone in preterm.* BJOG 2005;112: 57-60.
- [13] Haas DM *et al.* *Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis.* BMJ 2012;9:345.

- [14] Smith V *et al.* *A systematic review and quality assessment systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth.* J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;142:3-11.
- [15] Aguilar HN, Mitchell BF. *Physiological pathways and molecular mechanism regulating uterine contractility.* Human Reprod 2010; 16:725-44.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection.* Obstet Gynecol 2010;115:669-71.
- [17] Manning M *et al.* *Oxytocin and vasopressin agonist and antagonist as research tools are therapeutics.* J Neuroendocrinol 2012; 24:609-28.
- [18] Mackeen AD *et al.* *Tocolytics for preterm premature rupture of membranes.* Cokrane Database 2011 Oct 5;(10):CD007062.
- [19] Yudin MH *et al.* *Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes.* J Obstet Gynaecol Can 2009; 31:863-7.
- [20] Kwak HM *et al.* *The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes.* Placenta 2013;34:346-52.
- [21] Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Marcotte MP. *Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal outcomes.* Obstet Gynecol 2012;5:909-16.
- [22] Vis JY *et al.* *Time of delivery after the first course of antenatal corticosteroids: a cohort study.* Am J Perinatol 2011;28:683-8.
- [23] Crowther CA *et al.*; PRECISE Study Group. *Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRESTIGE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) - study protocol.* Syst Rev 2012; Feb 12;1:12.
- [24] Asztalos EV *et al.*; MACS-5 Collaborative Group. *Multiple courses of antenatal corticosteroid for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5).* JAMA Pediatr 2013;167:1102-10.
- [25] American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.* Obstet Gynecol 2011;117:422-4.
- [26] Orgeig S, Morrison JL. *Does the intrauterine growth restricted fetus benefit from antenatal glucocorticoids?* Exp Rev Obstet Gynecol 2010;2:149-52.
- [27] Morrison JL *et al.* *Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same in normally grown fetuses?* J Pregnancy 2012; 22;2012:839656.
- [28] Romero R *et al.* *Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data;* Am J Obstet Gynecol 2012 Feb;206(2):124.e1-19.
- [29] Berghella V *et al.* *Cerclage for short cervix on ultrasound in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis.* Obstet Gynecol 2011 Mar;117(3):663-71.
- [30] Goya M *et al.* *Cervical pessary in pregnant women cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial.* Lancet 2012;379:1800-6.
- [31] Zacharakis D *et al.* *Is treatment with cervical pessaries an option in pregnant women with a mid-trimester short cervix?* J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:52.
- [32] Galyean A *et al.* *Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial.* Am J Obstet Gynecol 2014;211:1-7.

- [33] Lutz T *et al.* *Need for intensive care for neonates born between 29-34 weeks inclusive gestation.* J Pediatr Child Health 2013;49:125-30.
- [34] Blanchon L *et al.* *Rupture of membranes: pathophysiology, diagnosis, consequences and management.* J Gynecol Obstet Biol Reprod 2013;42:105-16.
- [35] van der Ham DP *et al.*; PPROMEXIL Trial Group. *Induction of labor versus expectant management in women with preterm rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled study.* PLoS Med 2012;9(4):e1001208.
- [36] Morken NH *et al.* *Outcomes of preterm childbirth according to type of delivery onset: a nationwide population.* Pediatr Perinat Epidemiol 2007;21:458-64.
- [37] Herbst A, Källén K. *Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;133:25-9.
- [38] Muhuri PK *et al.* *Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States.* Matern Child Health J 2006 Jan;10(1):47-53.
- [39] Alfirevic Z *et al.* *Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons.* Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD000078.
- [40] Nabavizadeh SH *et al.* *Retrospective study of factors related to preterm labor in Iran.* Int J Gen Med 2012;5:1013-7.
- [41] Park CW *et al.* *The frequency and clinical significance of intra-uterine infection and inflammation in patients with placenta previa and preterm labor and intact membranes.* Placenta 2009;30:613-8.
- [42] Ghi T *et al.* *Cervical length and risk of bleeding in women with complete placenta previa.* Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33(2):209-12.
- [43] Carreno CA *et al.* *Approximately one-third of medically indicated late preterm births are complicated by fetal growth restriction.* Am J Obstet Gynecol 2011; 204(3):263.e1-4.
- [44] Camarano L *et al.* *Preterm delivery and low birth weight in singleton pregnancies conceived by women with and without a history of infertility.* Fertil Steril 2012;98:681-6.
- [45] Spiegler J *et al.* *Pregnancy risk factors for very premature delivery: what role do hypertension, obesity and diabetes play?* Arch Gynecol Obstet 2013;288:57-64.
- [46] Backes CH *et al.* *Maternal preeclampsia and neonatal outcomes.* J Pregnancy 2011;214365.
- [47] Niu B *et al.* *What is the optimal gestational age for women with gestational diabetes type 1° to deliver?* Am J Obstet Gynecol 2014;211:1-6.
- [48] Galan HL *et al.* *Timing delivery of the growth-restricted fetus* Semin Perinatol 2011;35:262-9.
- [49] Kosińska-Kaczyńska K *et al.* *Iatrogenic and spontaneous late preterm twins – which are at higher risk of neonatal complications?* Ginekol Pol 2013;84:430-5.
- [50] Hack KE *et al.* *Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch color study.* BJOG 2008;115(1):58-67.
- [51] Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Management of monochorionic twin pregnancies.* 2008.
- [52] Burgess JL *et al.* *Risk of late preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins.* Am J Obstet Gynecol 2014;210:578.
- [53] Cohen A *et al.* *The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;181:28-31.
- [54] Champion V *et al.* *Short term respiratory outcome of late preterm newborn in a center of level III.* Arch Pediatr 2010;7:19-25.

- [55] Volpe JJ *et al.* *Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances.* *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
- [56] Leviton A *et al.* *Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy: The ELGAN Study.* *Pediatr Res* 2010;67:95-101.
- [57] Bolisetty S *et al.* *Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants.* *Pediatrics* 2014;133:55-62.
- [58] American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG practice bulletin no. 127: management of preterm labor.* *Obstet Gynecol* 2012;119:1308-17.
- [59] *Linee guida AOGOI 2011.*