

## PARTO PRETERMINE



Ogni anno nel mondo una gravidanza su 10 finisce prima del suo termine fisiologico e circa 15 milioni di neonati nascono prematuri. Un milione di questi non sopravvive

## Lo screening del parto pretermine nella gravidanza singola: un possibile aiuto dalla genetica

**LA PREMATURITÀ** è la principale causa di morte nei bambini di età inferiore ai 5 anni, quelli che sopravvivono sono a rischio di esiti avversi, fra i quali la paralisi cerebrale infantile, l'enterite necrotizzante. I costi, sia economici che sociali, sono elevati per le famiglie e per i sistemi sanitari nazionali

**SONO I DATI DELLA SINDROME DEL PARTO PRETERMINE**, sempre più frequente in tutto il pianeta. Pur essendo un problema globale oltre il 60% delle nascite premature si verificano in Africa e nell'Asia meridionale. Il 12% dei bambini nasce troppo presto nelle nazioni a basso reddito, tale percentuale scende al 9% nei paesi a reddito più elevato, dove comunque, sono a maggior rischio di parto pretermine le gravidanze insorte in famiglie più povere. Nascere in nazioni a basso reddito compromette anche la qualità delle cure perinatali, peggiorando così gli esiti di questi bambini prematuri.

**È QUANDO LA GRAVIDANZA** si conclude prima della 37 settimana che il parto è pretermine e la complessità degli esiti neonatali è direttamente proporzionale alla sua precocità. Per questo il parto viene classificato: pretermine estremamente basso (very-low preterm) quando si verifica prima della 28 settimana; pretermine molto basso (low preterm) quando si verifica tra la 28+0 e la 31+6 settimana; pretermine moderato (moderate preterm) quando si verifica tra la 32+0 e la 33+6 settimane; pretermine tardivo (late preterm) quando si verifica tra la 34+0 e la 36+6 settimane. Avviene soprattutto spontaneamente (50%), ma può seguire la rottura delle membrane (30%) op-

pure essere iatrogeno (20%) quando si rende necessario di concludere la gestazione poiché proseguirla comporterebbe un rischio inaccettabile per madre e/o per il feto.

Nonostante ne siano stati individuati molteplici, il 50% delle gravidanze che si concludono prematuramente avviene in donne senza un fattore di rischio identificabile.

È giustificato l'avvio di un programma di screening per il parto pretermine? La sindrome costituisce un problema di sanità pubblica ed è disponibile un trattamento per migliorare gli esiti neonatali e per prolungare la durata della gravidanza. La profilassi corticosteroidica antenatale,

CONSULTORIO SPOLETO-VALNERINA ASL UMBRIA 2



**LAURA ALESSE**  
dirigente medico



**EMILIA TORCHETTI**  
ostetrica



**ROBERTA VERDECCHIA**  
ostetrica



**MAURIZIO SILVESTRI**  
dirigente medico,  
tesoriere Aogoi

## PARTO PRETERMINE



Bisognerà adesso rendere disponibili test diagnostici di facile accesso in grado di identificare le donne con questi SNPs, ma soprattutto di capire quale possa essere il reale utilizzo clinico.

i tocolitici per ritardare il parto così da permettere la somministrazione di corticosteroidi e/o effettuare una STAN in ospedali qualificati ed i ricoveri nelle TIN, hanno migliorato l'outcome dei prematuri. Inoltre è possibile prolungare la gravidanza con il cerchiaggio cervicale che potrà essere elettivo fra 12-14 settimane, oppure quando si riscontra una cervicometria minore di 25 mm fra la 16 e la 24 settimana di gravidanza con nell'anamnesi un pregresso parto pretermine oppure aborto tardivo.

Mentre il pessario cervicale ancora non ha trovato unanime validazione dalla comunità scientifica, il progesterone, soprattutto quando somministrato per via vaginale, rappresenta un trattamento efficace per ritardare la nascita. Questo ormone, deputato al mantenimento della gravidanza inibendo la maturazione cervicale e mantenendo la quiescenza miometriale inibendo la sintesi e la funzionalità dei recettori dell'ossitocina, è anche modulatore dell'infiammazione. È indicato il suo uso nelle seguenti condizioni: anamnesi positiva di parto pretermine spontaneo (parto improvvisamente avvenuto tra 16.6 e 36.6 settimane), anamnesi positiva per rottura pretermine delle membrane, anamnesi positiva per aborto del secondo trimestre, anamnesi positiva di chirurgia cervicale (trachelectomia, conizzazione o trattamento cervicale mediante ansa diatermica) in caso di modificazioni della lunghezza cervicale e cervice corta identificata all'ecografia.

Essendo le modificazioni del collo dell'utero, probabilmente su base infiammatoria, ad innescare la sindrome, la misura della lunghezza della cervice uterina è una metodica proponibile per lo screening del parto pretermine. Tramite l'ecografia transvaginale questa misurazione dovrà avvenire con una metodica ben definita: vescica vuota, minima pressione della sonda sulla cervice, scansione longitudinale del canale cervicale, in-

grandimento adeguato con cervice che occupa circa il 75% dell'immagine, buona evidenziazione degli orifici uterini interno ed esterno e corretto posizionamento dei caliper per la misurazione, durata della valutazione di 3-5 min, scegliere la misurazione più corta di almeno 3 buone immagini.

È discutibile se sottoporre tutte le donne a questa valutazione durante l'ecografia del 2° trimestre poiché, per i dati di letteratura, consente di identificare il 2% circa di donne asintomatiche e senza fattori di rischio, ma non sono certi i risultati ottenibili con il trattamento preventivo mediante progesterone vaginale (200 mg/die fino a 36<sup>+6</sup> settimane o alla rottura delle membrane). Infatti, con questo trattamento, nelle gestanti con cervicometria < 20 mm e > 10 mm, si può ottenere una riduzione del 39% del tasso di parto prima di 33 settimane ed una riduzione del 38% di morbosità neonatale composita.

Nelle donne asintomatiche, ma con fattori di rischio per il parto pretermine, la misurazione del canale cervicale nel 2° trimestre ha indicazione clinica poiché, il loro rischio aumenta in caso di cervicometria < 25 mm riscontrata entro le 24 settimane. Possono essere proposti interventi preventivi (progesterone e/o cerchiaggio cervicale). Con il medesimo riscontro ecografico dopo la 24 settimana non abbiamo studi randomizzati che abbiano valutato le strategie gestionali. Sono in corso analisi sull'utilizzo del pessario cervicale in questa sottopopolazione.

Nell'eventualità fossero necessari controlli seriati di cervicometria l'intervallo fra le misurazioni di 2 settimane può ridurre l'errore correlato in parte alla variabilità della riduzione della lunghezza cervicale (1-8 mm per settimana) e in parte alla variabilità intra- e inter-osservatore. La dilatazione imbutiforme dell'orifizio uterino interno (OUI) con protrusione delle membrane nel cana-

le cervicale (*funneling*) e la presenza di detriti amniotici ecogeni depositati nella parte inferiore del sacco amniotico in stretta prossimità dell'OUI (*sludg*: fango amniotico - segno di possibile colonizzazione microbica intraamniotica), sono da considerarsi parametri ancillari.

I tentativi di mettere a punto dei punteggi (risk scoring system) per stratificare il rischio di parto pretermine in basso, medio, alto in funzione della presenza di uno o più fattori di rischio, non si sono dimostrati utili per lo screening nella quotidianità clinica.

Attraverso la medicina predittiva si potrà stimare il rischio di sviluppare le malattie non comunicabili - NCD, favorite dall'espressione o dal silenziamento dei geni.

I genetisti stanno partecipando a gruppi di ricerca per individuare i SNPs "polimorfismo genetico a singolo nucleotide" cioè le mutazioni puntiformi di regioni del genoma responsabili del diverso funzionamento del gene. Quando i SNPs interessano geni che controllano malattie, potranno essere responsabili e al tempo stesso marcatori biologici del rischio genetico di sviluppare la malattia da essi controllata. È necessario individuare tali geni, i loro SNPs ma anche improntare metodiche diagnostiche in grado d'individuarli. Potremo così avere a disposizione test predittivi sul rischio genetico di specifiche malattie.

Nel parto pretermine l'eredità familiare, attribuibile a fattori ambientali o genetici oppure entrambi, rappresenta un fattore di rischio presente nel 30% della popolazione australiana e nel 40% di quella svedese. Inoltre è evidenza clinica che le donne di etnia nera partoriscono prima delle caucasiche. Quanto sopra ha spinto gruppi di ricerca a valutare l'esistenza di fattori genetici che regolano la durata della gestazione. A settembre del 2017 il gruppo di lavoro di Louis J. Muglia (Division of Human Genetics, Center for Prevention of Preterm Birth, Perinatal Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and March of Dimes Prematurity Research Center Ohio Collaborative, Cincinnati, OH, USA) ha pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, l'articolo *Genetic Associations with Gestational Length and Spontaneous Preterm Birth*. Gli autori, analizzando circa 50.000 donne, hanno individuato sei regioni genomiche che influenzano l'insuccesso del travaglio di parto. Successivamente sono stati pubblicati altri lavori che hanno individuato i SNPs su aree del genoma che controllano la durata della gravidanza. Bisognerà adesso rendere disponibili test diagnostici di facile accesso in grado di identificare le donne con questi SNPs, ma soprattutto di capire quale possa essere il reale utilizzo clinico. Se ciò diventasse realtà, si aprirebbero scenari complessi: potremo davvero stimare chi avrà il rischio di una gestazione più corta ancora prima che la gravidanza inizi? Quale potrebbe essere l'impatto sulla scelta riproduttiva della donna positiva al test?

Altro aspetto interessante di questa ricerca è la farmacogenomica funzionale che studia gli aspetti genetici della variabilità della risposta ai farmaci. Sappiamo che esistono geni codificanti per le proteine coinvolte nella biodisponibilità del farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo) e geni codificanti per il suo bersaglio terapeutico (recettori, enzimi, proteine regolatrici). Specificati questi geni, i loro SNPs che ne mutano la funzione ed infine allestito un test diagnostico per individuarli nella popolazione, sarebbe possibile la terapia farmacologica personalizzata. Potremo così evitare di somministrare farmaci a chi è predisposto geneticamente a non averne l'effetto terapeutico sperato.