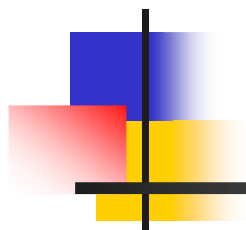


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia



MINACCIA DI PARTO PRETERMINE

D.ssa G. Corrao

CASO CLINICO

Paziente 25 anni alla 25^a s.g. (PARA 0010)
trasferita dall'Ospedale di Thiene con diagnosi di
minaccia d'aborto in data 21.03.09.

- TV del 13.03.09: + U. Urealyticum (non specificato il n° colonie)
- Test FNF del 21.03.09: negativo
- Eco del 21.03 a 25 s.g: biometria come 24 s.g. Placenta anteriore, LA regolare. Cervicometria 10 mm con funneling (non specificato).
- Esami ematochimici:
 - Leucociti 12,83 x 10.9/L [v.n. 4.50-10.0]
 - Neutrofilo 8,18 X 10.9/L [v.n. 1.90-7.50]
 - PCR 16,3 mg/L [v.n. 0.00-6.00]
- Terapia effettuata:
 - Azitromicina 500 mg/die per os
 - Spasmex 1 fl in 500 mg di SF/die
 - Bentelan 12 mg im

CASO CLINICO

Visita d'ingresso: CU non contratto. Collo rammollato, raccorciato, chiuso. Non perdite atipiche in atto.

Diagnosi d'ingresso : minaccia di parto pretermine in gravida alla 25^a s.g.

- NST computerizzato: - assenza di attività contrattile
- variabilità a breve termine 10.5
- criteri di D/R soddisfatti a 10'
- T. Corporea: 36,4° C
- Si avvisa patologia neonatale
- Esami ematochimici urgenti: - leucociti 17,09 x 10.9/L
- PCR 15,19 mg/L
- Terapia all'ingresso: Atosiban (tractocile) sec. Protocollo

❑ I giorno degenza (22.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche

- Esami ematochimici: - leucociti $18,02 \times 10^9/L$
- PCR $14,12 \text{ mg/L}$

➤ Terapia:

- Bentelan 12 mg (1 dose eseguita a Thiene)

- Atosiban (tractocile) sec. Protocollo

- Eritrocina 600 mg x3/die
(Azitromicina assente presso la farmacia

ospedaliera)

- Riposo assoluto.

❑ Il giorno degenza (23.03.09)

T. 37,2°C. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche

➤ Esami ematochimici e urinari:

- leucociti 18,02 x 10.9/L
- neutrofili 16,22 x 10.9/L
- PCR 8,51 mg/L
- coagulazione nella norma
- es. urine: alcuni batteri

} effetto Bentelan (?)

➤ Gruppo sanguigno: A Rh positivo

➤ Sierologia: HBV -; HCV-; HIV-; LUE-.

➤ Eco a 25+3 s.g.: DBP 57,7 mm (23+5), CC 225,4 mm (24+4), CA 203.5 (25), LF 45.4 mm (25). LA regolare. Placenta regolare. Cervicometria 11.8 mm con funneling a V del 75%.

➤ Terapia:

- Atosiban (tractocile) sec. Protocollo
- Eritrocina 600 mg x3/die
- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera

❑ III giorno degenza (24.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $13,06 \times 10^9/L$
- neutrofili $8,89 \times 10^9/L$
- PCR $3,07 \text{ mg/L}$

➤ Terapia:

- Eritrocina 600 mg x3/die
- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera
- Seleparina 0.4 ml/sc

Terapia tocolitica con Miolene ev (ritodrina) in caso di attività contrattile $>4/h$ e controllo di emocromo e coagulazione 2 volte/sett. Continua riposo assoluto.

h 12:00: paziente riferisce contrazioni.
visita invariata, no perdite atipiche in atto. T $37,5^\circ\text{C}$
si invia in sala parto per NST: → assenza di attività contrattile

❑ IV giorno degenza (25.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche.
No rialzo temperatura corporea durante la notte

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $13.77 \times 10.9/L$
- neutrofilo $2.91 \times 10.9/L$
- PCR 7.54 mg/L

➤ Terapia:

- Eritrocina 600 mg x3/die
- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera
- Seleparina 0.4 ml/sc

❑ V giorno degenza (26.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche.

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $15.02 \times 10.9/L$
- neutrofilo $11.17 \times 10.9/L$
- coagulazione nella norma

➤ Terapia: invariata

❑ VI giorno degenza (27.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche. Alvo libero a feci e gas

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $14.15 \times 10.9/L$
- neutrofili $10.65 \times 10.9/L$
- PCR **32.80** mg/L
- esame urine nella norma

➤ Terapia:

- Eritrocina 600 mg x3/die |
- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera
- Seleparina 0.4 ml/sc
- Augmentin 1cp x 2/die ←

❑ VII-VIII giorno degenza (28-29.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche.

- ### ➤ Terapia:
- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera
 - Seleparina 0.4 ml/sc
 - Augmentin 1cp x 2/die

□ IX giorno degenza (30.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche. Alvo libero a feci e gas

Si esegue T. vaginale: → negativo ←

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $13.80 \times 10.9/L$
- neutrofilii $9.49 \times 10.9/L$
- coagulazione nella norma

➤ Terapia:

- Chemicetina ovuli vaginali: 1 ov la sera |
- Seleparina 0.4 ml/sc
- Augmentin 1cp x 2/die

□ X giorno degenza (31.03.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche.

➤ Terapia:

- Seleparina 0.4 ml/sc
- Augmentin 1cp x 2/die

❑ XI-XII giorno degenza (01-02.04.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche. Alvo libero a feci e gas

➤ Terapia:

- Seleparina 0.4 ml/sc
- Augmentin 1cp x 2/die |

❑ XIII giorno degenza (03.04.09)

Apiretica. Nega contrazioni e perdite vaginali atipiche. Alvo libero a feci e gas

➤ Esami ematochimici:

- leucociti $13.80 \times 10.9/L$
- neutrofilii $9.49 \times 10.9/L$
- coagulazione nella norma

➤ Ecografia: cervicometria 13 mm con funneling a V.

➤ Terapia: Seleparina 0.4 ml/sc

MINACCIA DI PARTO PRETERMINE

Inizio del travaglio di parto in un'epoca gestazionale compresa tra l'inizio della possibilità di sopravvivenza del feto fissata in genere tra la 20^a-24^a e la 37^a settimana di gestazione (WHO 1977), indipendentemente dal peso del neonato (OMS e FIGO 2008).

Attualmente si preferisce distinguere:

- “grande prematurità” o “immaturità” (< 28 s.g.)
- “prematurotà vera” (28 – 32 s.g.)
- “prematurotà solo cronologica” (33-37 s.g.)

L'**incidenza** è compresa tra il 5 e il 10% ed è rimasta immutata negli ultimi 30 anni

È responsabile attualmente del 75% delle morti neonatali.

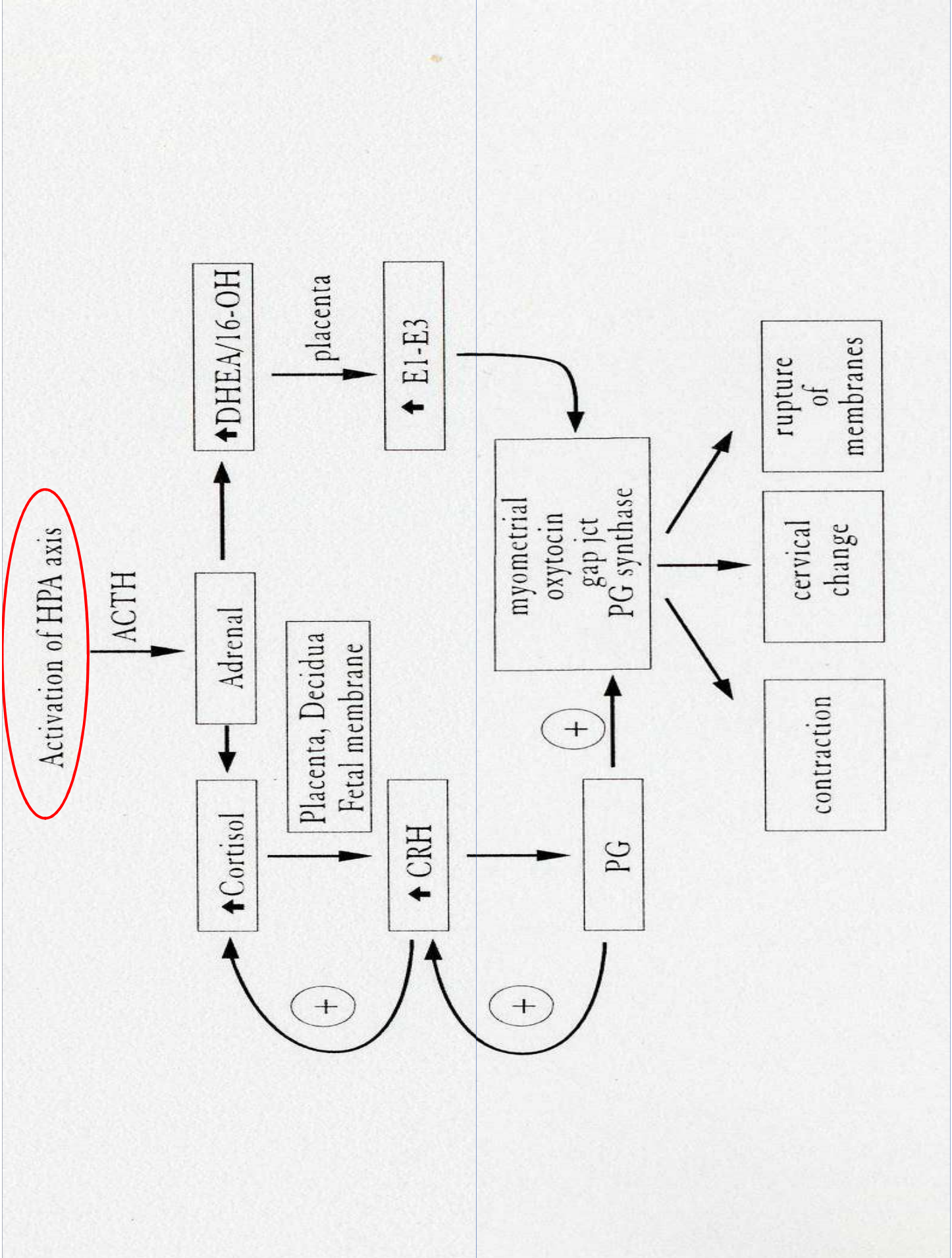
La possibilità di sopravvivenza aumenta da meno del 10% prima della 24 s.g. a più del 95% dopo la 32 s.g.

Rischio di handicap (ritardi mentali, problemi visivi, paralisi cerebrali) è legato all'epoca gestazionale:
65% per i nati prima delle 24 s.g. e <5% dopo la 30 s.g.

Patogenesi

In 1/3 dei casi non si è in grado di identificare nessuna causa.

- **Sindrome secondaria a varie cause che giungono ad una via comune data dalla sequenza contrazioni uterine, modificazioni della cervice e attivazione dell'interfaccia amniocorio-deciduale. (Romero R. Preterm Labor. 1997)**
- ❖ **Attivazione dell'asse HPA materno o fetale**
- ❖ **Infezioni**
- ❖ **Emorragie deciduali**
- ❖ **Sovradistensione uterina**



Activation Maternal/Fetal HPA Axis

- Maternal-Fetal Stress
- Premature Onset of Physiologic Initiators

Inflammation

- Infection:
 - Chorion
 - Decidual
 - Systemic

Decidual Hemorrhage

- Abruptio

Pathological Uterine Distention

- Multifetal Pregnancy
- Polyhydramnios
- Uterine abnormality

hCG
MSAFP
CRH
EL-E3

IL-1 TNF
IL 6

Thrombin

Mechanical stretch
Gap jet
PG synthase
IL-8

Chorion Decidua

protease

uterotonins

(+)

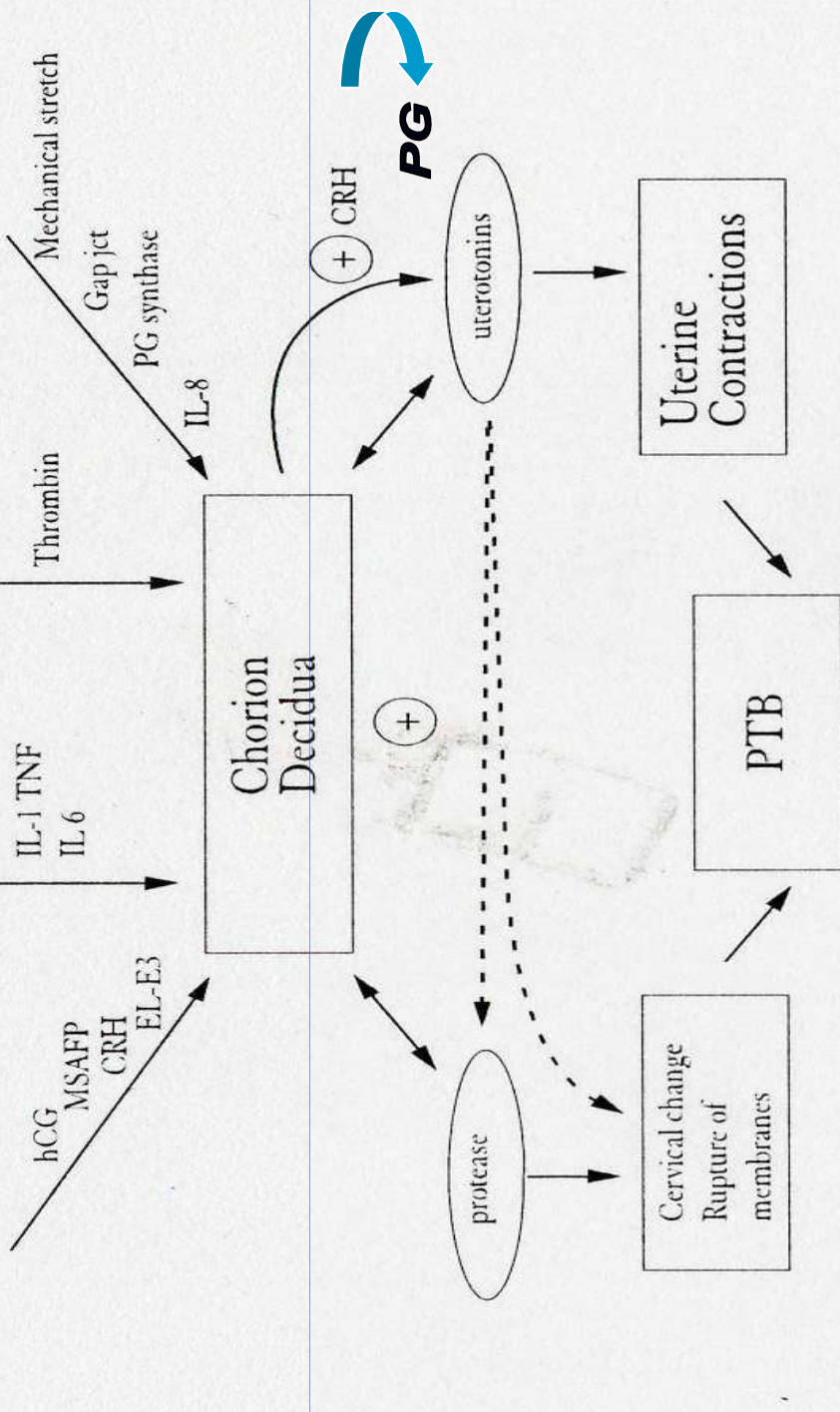
(+) CRH

PG

Cervical change
Rupture of membranes

PTB

Uterine Contractions



Fattori di rischio

Materni

- Razza (nera)
- Et  materna <17 anni e >35 anni
- Peso <50 Kg
- Basso livello socio-economico
- Attivit  lavorativa pesante
- Stress
- Fumo
- Uso di droghe o alcool
- Anemia (Hb<10g/L)
- Malattie acute o croniche
(cardiopatie, nefropatie, DM, ipertensione)

Ostetrici

- Precedente aborto spontaneo nel II trimestre
- Precedente parto pretermine
- Anomalie uterine
(conizzazioni, fibromi, malformazioni mulleriane, incompetenza cervicale)

Riguardanti la gravidanza in corso

- Gravidanze gemellari
- Poliamnios
- Malformazioni fetali
- PROM
- Perdite ematiche
- Incompetenza cervicale
- Infezioni del tratto genitale

Diagnosi

Presenza di contrazioni uterine con ritmo di 4 in 20' o 8 in 1 h associate ad almeno uno dei seguenti elementi:

- progressive modificazioni del collo uterino
- dilatazione cervicale ≥ 2 cm
- raccorciamento $>$ dell'80%

Markers di MPP

- Segni e sintomi di travaglio
- Modificazione della cervice, misurata con l'ecografia TV
- Test della fibronectina
- Indici di flogosi

SINTOMI SUGGERITIVI DI TRAVAGLIO

- attività contrattile
- dolori addominali
- senso di peso pelvico
- algie lombari
- crampi simil-mestruali
- perdite di muco e/o sangue

40 % di falsi positivi

VISITA DIGITALE

- La misurazione della cervice con la visita viene usata nella pratica nella diagnosi di parto prematuro
- La visita è soggettiva, varia fra i medici e tende a sottostimare la vera lunghezza anatomica.
- Tale sottostima dipende dalla incapacità di misurare la cervice oltre il fornice posteriore, a meno che essa non sia dilatata.

ETV e CERVICOMETRIA

- Misura della lunghezza del canale cervicale

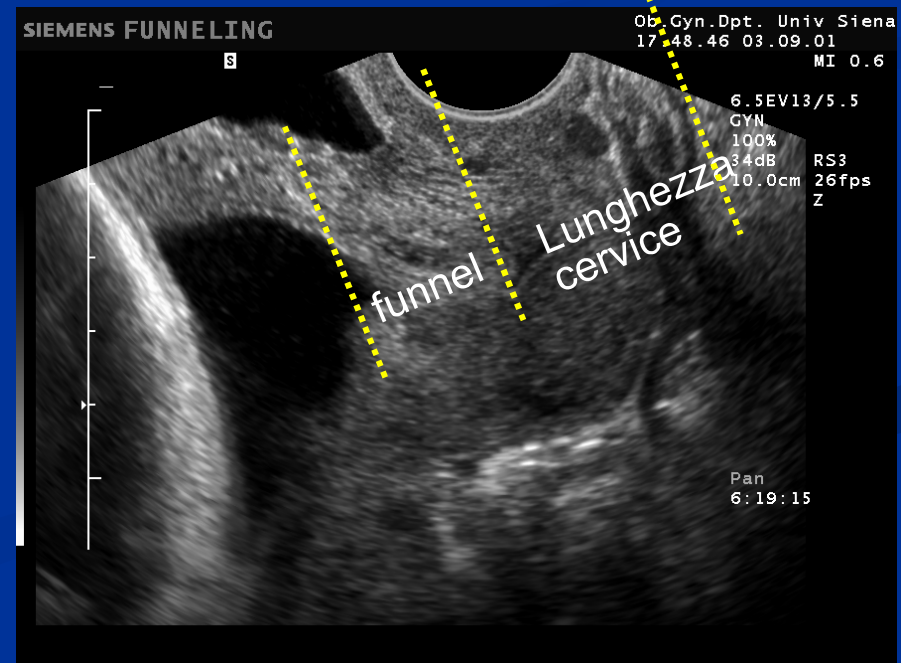
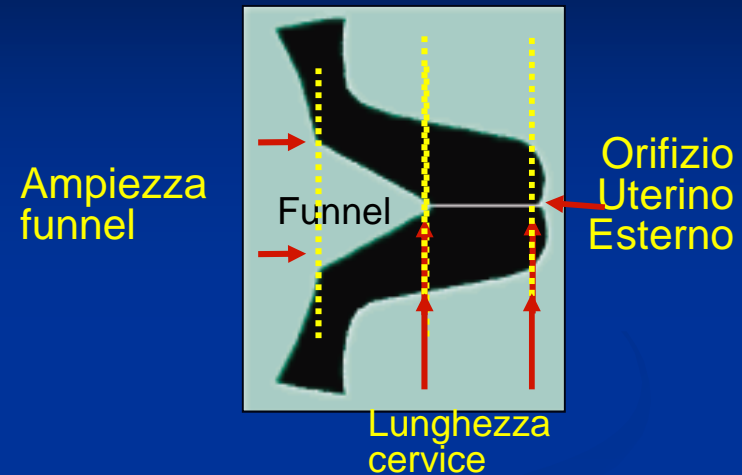
- Valutazione dell'OUI

(**funneling**: dilatazione dell'OUI con protrusione delle membrane.

È normalmente piatto con aspetto a T, assume aspetti diversi in relazione al grado di incompetenza cervicale: inizialmente a Y, poi verso V nella fase intermedia ed a U nella fase finale)

- Stress test

Boozarjomehri F. Am J Obstet Gynecol, 1994



- ❑ La misura della lunghezza del canale cervicale prima della 15 sg non ha alcun valore clinico.

Mediamente la cervice misura:

- 40 mm prima della 22 sg
- 35 mm tra la 22 e la 32 sg
- 30 mm dopo la 32 sg

Tra la 22 sg e la 30 sg è descritta con apposite curve:

- 95° centile - 45 mm
- **50° centile - 35 mm**
- 10° centile - 25 mm
- 5° centile - 15 mm

- ❑ La relazione tra lunghezza del canale cervicale e rischio di parto pretermine è maggiore in donne con pregresso parto pretermine.

Numerosi studi effettuati negli ultimi 10 anni su pazienti con MPP e membrane integre dimostrano che la lunghezza del canale cervicale è un indice accurato per la predizione del parto pretermine

- ❖ Jams e coll. dimostrano che una lunghezza cervicale ≥ 30 mm identifica pazienti a basso rischio di parto pretermine. (VPN per parti dopo la 36 sg del 100%)
- ❖ Gomez e coll. dimostrano che una cervice corta < 18 mm è associata ad un alto rischio di parto pretermine (VPP del 67% per parti prima della 36 sg)
- ❖ Lo screening nella popolazione generale sembra invece essere associato ad una sensibilità relativamente bassa (variabile da 11 a 58%) e un VPP relativamente basso (variabile da 18 a 52%)

TEST FIBRONECTINA

- E'una glicoproteina prodotta dal corion, presente nell'interfaccia corion deciduale.
- Collante tra le membrane amnio-coriali e la decidua
- Presenza nelle secrezioni vaginali è normale prima della 20 settimana (quando la decidua basale si fonde con la parietale) e a termine
- Assente tra 22 e 36 sg: la presenza nelle secrezioni vaginali è segno di danno della giunzione corio-deciduale e quindi marker di parto prematuro (Goldenberg 2000)

GariteTJ et al. ContempObstetGynecol. 1996; 41:77-93

TEST FIBRONECTINA

- cut-off >50ng/ml
- precede l'inizio del parto pretermine
- VPP 20% (20 % partorirà entro 1-2 sett.)
- VPN 99% (< 1 % partorirà entro 1-2 sett.)
- valido complemento alla misurazione ecografica del CC, per identificare donne sintomatiche con basso rischio di PPT
- non utilizzare come test di screening nella popolazione generale per valutare il rischio (grado Ib)

RICERCA DI ALTRI MARKERS CERVICO-VAGINALI

- ❑ Fattori pro-infiammatori (IL-8, IL-6, TNF α , pro-MMP9) in caso di CC ≤ 15 mm (confinati alla ricerca)
- ❑ phIGFBP-1 (phosphorilated insuline-like growth factor binding protein-1) in caso di CC fra 20 mm e 30 mm (confinati alla ricerca)

Holst R. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84:551-557

INDICI DI FLOGOSI

- **Marcatori biologici di infezione**

- conta leucocitaria, PCR materna: sensibilità e specificità non ottimali

ESAMI COLTURALI IN PAZIENTI SINTOMATICHE

- **Esame urine ed urinocoltura**

- batteriuria asintomatica (compreso GBS): trattamento associato a riduzione del 40% di PPT

- **Tamponi vaginali:**

- Bassa specificità

- ricerca *Neisseria g.* e *Chlamydia* indicata in popolazioni a rischio

- terapia non associata a riduzione del tasso di PPT

- **Esame colturale del liquido amniotico**

Berghella V. et al. Obstetric E.B. Guidelines. 2007

Linee Guida SLOG. 2004

Prevenzione

L'identificazione di fattori di rischio prima del concepimento o nelle fasi precoci della gravidanza potrebbe prevenire questa complicanza.

→ 1/3 dei parti pretermine si manifestano fra donne senza fattori di rischio

→ pochi interventi possono comunque essere attuati per prolungare la gravidanza in donne a rischio.

Prevenzione

Cerchiaggio

- ❑ Studi clinici randomizzati hanno preso in esame campioni di gravide con fattori di rischio per parto pretermine ed esaminato vantaggi e svantaggi del cerchiaggio cervicale effettuato a 18 sg (Althuisius 2001), entro la 28 sg (Lazar 1984) e tra 15 e 21 sg (Rush 1984). I risultati di questi studi nonostante l'evidente eterogeneità con cui sono stati condotti, **non dimostrano alcun beneficio** derivante dal cerchiaggio cervicale anzi risulta più alto il numero di donne che dopo tale trattamento ha necessitato di terapia tocolitica ed ha sviluppato infezione e febbre nel post-partum.

- ❑ Il cerchiaggio elettivo potrebbe beneficiare solo per donne con storia di parti prematuri.

- ❑ Dovrebbe essere del tutto evitato nelle gravidanze gemellari
(McDonald LA, the Cochrane collaboration 2008)

- ❑ Dovrebbe essere proposto come **trattamento terapeutico** alle donne asintomatiche nelle quali si pone diagnosi ecografica di incompetenza cervicale o con anamnesi positiva, oppure proposto come **trattamento d'emergenza** alle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine tra la 15 e la 24 sg.
(Alfirevic Z. et coll. Lancet 2004 Jun 5; 363:1849-53)

Assess risk factors

- A classic history of cervical incompetence
- History of cerclage with successful outcome or
- History of 1 or more second-trimester losses without evidence of contractions

- History of multiple cervical manipulations:
 - Cervical conization or loop electrosurgical excision procedures
 - Multiple dilation and curettage procedures
 - Multiple pregnancy terminations
- Uterine anomaly

- Polyhydramnios
- History of diethylstilbestrol exposure

Cervical surveillance

- Serial cervical length measurements every 2-3 weeks between 14 and 24 weeks depending on risk or
- Midtrimester cervical length at time of comprehensive ultrasound

≤15 mm or prolapsing membranes

- Screen for preterm labor and infection
- Consider cerclage if above ruled out

14-19 weeks

19-24 weeks

Prophylactic cerclage

16-20 mm

- Place on strict bed rest
- Remeasure in 1 week

Therapeutic cerclage

21-26 mm

- Reduce physical activity
- Remeasure in 2 weeks

Prevenzione

Progesterone (grado IIb)

Determina diminuzione PG e dell'affinità recettoriale dell'ossitocina

- ❑ **Meis e Coll. (2003)** hanno riscontrato che la somministrazione intramuscolare settimanale di 17- α -idrossiprogesterone riduce l'incidenza di parti prematuri nelle pazienti a rischio
- ❑ **Fonseca e Coll. (2003)** hanno riscontrato che la somministrazione di un ovulo vaginale di 100 mg di Progesterone riduce l'incidenza di parto prematuro nelle pazienti a rischio; con particolare efficacia nelle donne con diagnosi di cervice corta (<15 mm) alla 20 sg. (**Fonseca 2007**)
- ❑ Meta-analisi di questi ed altri studi randomizzati hanno confermato che la percentuale di PP in donne a rischio trattate con Pg varia dal 25-31% vs 33-37% nei controlli

Questi risultati non sono universalmente condivisi ma sono stati accettati dall'ACOG che raccomanda l'uso del progesterone in donne con gravidanza singola e pregresso parto spontaneo.

Non ci sono evidenze che il progesterone funzioni nelle gravidanze gemellari e in donne con test fFN positivo

Prevenzione

Diagnosi e trattamento delle infezioni del tratto genitale

- ❑ Le infezioni genitali sono responsabili del 25-40% dei casi di parto pretermine
- ❑ Diversi studi non hanno evidenziato una riduzione del parto pretermine dopo trattamento di infezioni vaginali e cervicali asintomatiche
- ❑ Donne con vaginosi batterica e pregresso PP potrebbero beneficiare di screening ed eventuale trattamento ma non ci sono dati sufficienti per raccomandare questa pratica come routinaria

Prevenzione

Diagnosi e trattamento di batteriuria asintomatica

- ❑ Una urinocoltura nel I trimestre dovrebbe essere effettuata in tutte le gravide
- ❑ Uno screening regolare antenatale è raccomandato (grado IA) in donne ad alto rischio di batteriuria asintomatica (DM, patologie renali, infezioni ricorrenti del tratto urinario)

Riduzione fumo e uso di droghe

Prevenzione

Riposo a letto, terapia tocolitica profilattica, astensione attività fisica e sessuale, terapia antibiotica profilattica

- ❑ Non esistono evidenze sui reali benefici nella prevenzione del parto pretermine

Trattamento di patologie peridontali

- ❑ È possibile che non siano una causa diretta di parto pretermine ma piuttosto un marker individuale che mostra un'eccessiva risposta infiammatoria locale o sistemica.

Alcuni individui potrebbero quindi iper-rispondere a infezioni batteriche vaginali con aumentata produzione di citochine infiammatorie legata alla presenza di uno specifico polimorfismo genico (*Annells 2001, Simhan 2003, Ugwumadu 2003*)

Prevenzione

Dieta

- ❑ Il maggiore apporto di vitamine C ed E come antiossidanti sembra prevenire il PP (Woods 2001), riducendo i radicali liberi.
- ❑ E' stata proposta anche l'aggiunta di acidi grassi omega 3 per modificare la risposta immunitaria dell'ospite favorendo la produzione di citochine antiinfiammatorie

Management

Donne asintomatiche con alto rischio di MPP

Controlli seriati della lunghezza cervicale a partire dalla 22 sg.

- ≥ 35 mm normale e rassicurante
- < 35 mm incremento del rischio
 - CC > 30 mm: controlli seriati ogni due settimane
 - CC 25-30 mm → test fFN
 - test negativo: controlli seriati
 - test positivo: management attivo
 - CC < 24 mm: **management attivo**

HinczP. ActaObstetGynecolScand. 2002; 81:58-63.

IamsJ. ObstetGynecol. 2003;101:402-412.

Management

Donne in travaglio di parto (prima della 34 sg)

- ❑ **Trasferimento della paziente presso un centro di alto livello perinatale**
- ❑ **Somministrazione antenatale di glucocorticoidi (tra la 24 e la 34 sg)**
- ❑ **Profilassi antibiotica per GBS**
- ❑ **Terapia antibiotica mirata (in caso di urocoltura +, TV positivo)**
- ❑ **Terapia tocolitica (per 48 ore)**
 - b-mimetici
 - Solfato di Mg
 - inibitori delle prostaglandine
 - antagonisti del Ca
 - Antagonisti dell'ossitocina
 - Donatori di acido nitrico

L'impiego di farmaci tocolitici appare oggi limitato solo in quei casi in cui il prolungamento della gravidanza può essere necessario per il completamento della terapia prenatale con corticosteroidi e per l'eventuale trasferimento del neonato in un centro di 3° livello

Tali indicazioni sono anche riportate nelle linee guida della RCGO 2008 che **non raccomandano** la terapia con agenti tocolitici nel trattamento di mantenimento in caso di parto pretermine:

- ✓ il solfato di magnesio viene completamente sconsigliato
- ✓ i beta mimetici attualmente non trovano largo impiego a causa degli scarsi benefici sull'outcome neonatale e ai frequenti e importanti effetti avversi materni
- ✓ la nifedipina sembra essere molto efficace ma può determinare grave ipotensione materna e quindi diminuire la perfusione utero-placentare con rischio di ipossiemia e acidosi fetale.
- ✓ l'atosiban (antagonista dell'ossitocina) è in grado di inibire le contrazioni uterine, senza alterazioni dei valori pressori, della frequenza cardiaca materna ed altri effetti collaterali

- Atosiban rappresenta l'evoluzione nella terapia tocolitica e dovrebbe essere considerato trattamento di prima scelta per il management del travaglio spontaneo di parto pretermine.
- Atosiban selettivo per utero
- Efficacia comparabile a beta-mimetici
- Sicurezza superiore a beta-mimetici

J. Perinat. Med. 34 (2006) 359–366

Bishop score

- Nel 1964 Bishop introdusse un punteggio per valutare la cervice prima del parto.
- Le 5 componenti del punteggio dipendono dall'esplorazione vaginale e dal livello della parte presentata
- Uno dei problemi è rappresentato spesso dalla discrepanza fra la visita dei medici e delle ostetriche

Bishop score

Cervice	S	C	O	R	E
	0	1	2	3	
Posizione	post.	media	anter.		
consistenza	rigida	media	soffice		
Raccorc %	0-30	40-50	60-70	>80	
dilatazione	chiusa	1-2	3-4	>5	
stazione	-3	-2	-1	+1,+2	