

L'incidenza del parto pretermine nel Centro Ospedaliero Princesse Grace del Principato di Monaco

F. BORRUTO¹, S. GIUDICI¹, E. WEGHER², A. TREISSER²

RIASSUNTO: L'incidenza del parto pretermine nel Centro Ospedaliero Princesse Grace del Principato di Monaco.

F. BORRUTO, S. GIUDICI, E. WEGHER, A. TREISSER

Il parto pretermine rappresenta tuttora una patologia della gravidanza di estrema rilevanza, essendo gravato da un'elevata morbosità e mortalità neonatale. È caratterizzato da un'etiopatogenesi di tipo multifattoriale: differenti fattori, di origine sia materna che fetale, fra loro variamente combinati, contribuiscono in diversa misura nel determinare la sua insorgenza. Uno dei principali obiettivi del management dei feti prematuri è pertanto quello di evitare l'asfissia fetale e, conseguentemente, le sequele più gravi: la mortalità peri-partale e le sequele a distanza, soprattutto neurologiche, tra cui l'infirmità motoria-cerebrale.

Al fine di verificare i fattori di rischio, l'incidenza ed il management del parto pretermine in una popolazione di livello medio-alto, sia pure multi-etnica, è stata studiata la percentuale di parti pretermine presso il CHPG del Principato di Monaco nel periodo compreso da gennaio 2002 a febbraio 2005.

KEY WORDS: Parto pretermine - Basso peso alla nascita - Infezione - Fibronectina fetale - Vaginosi batterica - Tocolisi.
Preterm labor and delivery - Very low birth weight - Infection - Fetal fibronectin - Bacterial vaginosis - Tocolitics.

SUMMARY: The incidence of pre-term delivery at the Princess Grace Hospital in the Principality of Monaco.

F. BORRUTO, S. GIUDICI, E. WEGHER, A. TREISSER

Preterm delivery is today a very most remarkable pregnancy pathology. It's characterized by high neonatal morbidity and mortality. A multifactor etiopathogenesis whether maternal or fetal has been noticed. One of the main objective of preterm delivery management is to avoid foetal asphyxia and consequently the serious sequences: delivery mortality and long-term neurological sequences such as cerebral palsy. Objective: to study risk factors, incidence and management of preterm delivery in a multiethnic and high social level population living in the Principate of Monaco.

Introduzione

Il parto prematuro, definito, quando spontaneo o idiopatico, come la presenza di contrazioni uterine regolari prima della 37^a settimana gestazionale, associata a modificazioni del collo dell'utero, rappresenta attualmente la principale causa di morbilità e mortalità perinatale (75-80%) anche nei paesi industrializzati (4). Complica circa il 10% delle gravidanze e si stima che siano 13 milioni i nati pretermine/anno. Sono state identificate quali strategie preventive l'eliminazione di fattori di rischio e la selezione delle pazienti a rischio. Tuttavia, dalle evidenze riportate in letteratura emerge che siano differenti e complessi i meccanismi patogenetici coinvolti e che il fattore infettivo/infiammatorio ascendente o endoamniotico

rappresenti solo uno dei molteplici aspetti (*intrauterine inflammatory response syndrome*) (1-2). Studi caso-controllo e di coorte hanno indicato una chiara implicazione della vaginosi batterica (12, 15) e della batteriuria asintomatica (17); anche le infezioni (16) da *Mycoplasma*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* sembrano poter giocare un ruolo. Tuttavia l'impiego dell'antibiotico per il loro rispettivo trattamento risulta tuttora controverso per la non comprovata efficacia (11).

Nella maggior parte dei parti prematuri non vengono, comunque, riscontrati i classici fattori di rischio individuati; si stima che circa la metà delle pazienti che partoriscono prematuramente non presenta alcun fattore di rischio noto. Si è cercato pertanto di identificare alcuni fattori predittivi (cervicometria, dosaggio di markers biologici quali la fibronectina fetale (10), ricerca di markers specifici di infezione nel sangue materno o nella secrezione vaginale) al fine di poter porre una diagnosi alquanto tempestiva.

¹Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Verona, Italia

²CH Princesse Grace, Principato di Monaco
(Direttore: Prof. Alain Treisser)

La valutazione della maturità cervicale prematura, cioè l'analisi dell'insieme di processi anatomici, biochimici e biofisici che determinano le modificazioni di consistenza e la dilatazione della cervice, che generalmente precedono l'insorgenza del travaglio di parto, può essere effettuata mediante esame digitale del collo uterino e/o esame ecografico transvaginale (7, 9).

Al presente, la terapia tocolitica (8) ha l'esclusivo obiettivo di posporre l'evento parto al fine di somministrare un'adeguata terapia steroidea (5), indispensabile per un migliore outcome neonatale, frequentemente gravato, a seconda dell'epoca gestazionale, da un'augmentata morbosità, quale la paralisi cerebrale. L'impatto della modalità del parto sugli esiti neonatali è tuttora incerto (3, 6)[4]. Una recente review condotta dal Centro Nazionale Collaborativo per la Salute Materno-Infantile del Regno Unito (*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - NCC-WCH*) non è risultata conclusiva in merito a tale problematica (14). Pertanto le linee guida del NCC-WCH raccomandano di non proporre routinariamente in questa condizione un taglio cesareo elettivo al di fuori di un contesto di ricerca clinica.

Obiettivo dello studio è stato quello di analizzare l'incidenza ed il management del parto pretermine in una popolazione multietnica di estrazione sociale medio-elevata afferita alla Clinica Ostetrica del Centro Ospedaliero *Princesse Grace* (CHPG) del Principato di Monaco.

Materiali e Metodi

Sono stati analizzati i registri e le cartelle cliniche delle gestanti afferite alla Clinica Ostetrica del CHPG del Principato di Monaco nel periodo compreso tra gennaio 2002 e febbraio 2005, al fine di identificare le pazienti con diagnosi d'ingresso di parto pretermine e poterne studiare la reale incidenza ed il relativo management. Sono stati analizzati anche eventuali fattori di rischio presenti nella popolazione in studio, quali il livello socio-economico e l'esistenza di fattori infiammatori-flogistici. La diagnosi di parto pretermine si è basata sulla valutazione delle alterazioni cervicali, della frequenza ed intensità delle contrazioni uterine, della presenza/assenza di perdite vaginali. In tutti i casi è stato eseguito un tampone vaginale per verificare la possibile presenza di vaginosi batterica asintomatica. Sono stati impiegati i criteri proposti da Amsel (secrezione fluida vaginale omogenea, pH vaginale pari a 4.5 e la positività di rilascio di odore amminico con l'aggiunta di una base oltre alla positività microscopica della preparazione salina umida, colorazione Gram) per confermare l'esistenza di tale flogosi (18).

Alla valutazione clinica della cervice e al monitoraggio dell'attività contrattile uterina si è accompagna-

ta la determinazione della cervicometria e della fibronectina fetale (fFN). La misurazione ecografica della cervice uterina è stata eseguita in sezione sagittale per via transvaginale ed i parametri studiati sono stati quelli proposti e raccomandati da Gomez: *cervical length*, *funneling*, *cervical index*. Il cut-off scelto per la lunghezza OUE-OUI è stato di \square 26 mm; in caso di *funneling* sono stati invece presi in considerazione la presenza, la *length*, il *width* con un *cut-off* rispettivamente di \square 6 mm per il *width*, \square 9 mm, \square 0.52 per il *cervical index* (rapporto tra il *tunnel length* +1 ed il *cervical length*). La determinazione della fibronectina è stata eseguita con test qualitativo fFN-TLI. Era prevista una ripetizione del test dopo 1-2 settimane in caso di positività dell'esame stesso. La terapia tocolitica è stata impiegata in tutti i casi in cui si erano riscontrate contrazioni uterine associate a cambiamenti del tratto superiore del canale cervicale nel processo di *ripening* della cervice.

Risultati

Nel periodo compreso tra gennaio 2002 e febbraio 2005 il numero totale dei nati presso la Clinica ostetrica del CHPG è stato pari a 2.554. Centocinquanta pazienti erano state ricoverate con diagnosi di parto pretermine. Di queste, 98 hanno partorito prematuramente (3.84%). Le gestanti presentavano un livello socio-economico medio-elevato. Tutte le pazienti con il test fFN-TLI negativo non sono andate incontro a parto pretermine. Il test positivo prevedeva una ripetizione dopo 1-2 settimane. Nessuna paziente con il primo test positivo ha avuto la negativizzazione ai due esami successivi. Una paziente su 6 con test positivo ha partorito entro 14 giorni. I dati relativi al management del parto, le rispettive settimane gestazionali e i pesi neonatali sono riportati, rispettivamente, nelle Tabelle 1-5. L'analisi dei risultati dimostra che durante il periodo studiato su 98 parti pretermine in 29 casi è stato eseguito un taglio cesareo (un tasso medio pari al 29.59%) ed in 7 casi è stato effettuato un parto strumentale (impiego di 1 forcipe e 6 spatole di Thierry; tasso medio del 7.14%). Il tasso totale dei cesarei eseguiti nel medesimo periodo al di fuori della prematurità è corrisposto al 16.84%. Solo 10 (10/98) prematuri sono stati avviati al Servizio di Neonatologia di III livello più vicino [Clinica Universitaria (CHU) di Nizza].

Discussione

I risultati di questo studio dimostrano chiaramente che vi è una notevole incidenza di vaginosi batterica e

TABELLA 1 - PARTI TOTALI NEL PERIODO GENNAIO 2002-FEBBRAIO 2005 PRESSO IL CHPG DEL PRINCIPATO DI MONACO.

Anno	N° parti	N° tagli cesari	N° parti prematuri	%	N° tagli cesarei prematuri	%
2002	768	135	25	3,26	6	24,00
2003	829	138	31	3,74	9	29,03
2004	818	134	35	4,28	11	31,43
Genn-Febbr 2005	139	23	7	5,04	3	42,86
TOTALE	2554	430	98	3,84	29	29,59

TABELLA 2 - MODALITÀ DI PARTO NELLE GRAVIDANZE PRE-TERMINI NEL PERIODO GENNAIO 2002-FEBBRAIO 2005 PRESSO IL CHPG DEL PRINCIPATO DI MONACO.

Anno	N° parti prematuri	N° tagli cesarei prematuri	N° forcipe	N° spatola	N° parti con anestesia peridurale
2002	25	6	1		7
2003	31	9		3	11
2004	35	11		3	11
Genn-Febbr 2005	7	3			2

TABELLA 3 - PARTI PREMATURI E NASCITE NEL PERIODO GENNAIO 2002-FEBBRAIO 2005 PRESSO IL CHU DI NIZZA ED IL CHPG DEL PRINCIPATO DI MONACO.

Anno	N° parti prematuri	N° neonati CHU Nizza	N. neonati CHPG
2002	225	3	8
2003	31	3	11
2004	35	4	13
Genn-Febbr 2005	7	0	3
TOTALE	98	10	35

TABELLA 4 - PESI NEONATALI E NASCITE NEL PERIODO GENNAIO 2002-FEBBRAIO 2005 PRESSO IL C.H.U. DI NIZZA ED IL CHPG DEL PRINCIPATO DI MONACO.

Peso	N° neonati	%	N° gemelli	%	N° neonati CHU Nizza	N° neonati CHPG
Non specificato	1	0,93	0	0	0	0
□ 1.000 g	1	0,93	0	0	1	0
1.001 g - 1.500 g	3	2,80	2	11,11	3	0
1.501 g - 2.000 g	12	11,22	2	11,11	1	10
2.001 g - 2.500 g	38	35,52	8	44,45	3	18
2.501 g - 3.000 g	41	38,32	6	33,33	1	7
> 3.000 g	11	10,28	0	0	1	0

TABELLA 5 - SETTIMANE DI AMENORREA E NASCITE NEL PERIODO GENNAIO 2002-FEBBRAIO 2005 PRESSO IL CHU DI NIZZA ED IL CHPG DEL PRINCIPATO DI MONACO.

Settimane di amenorrea	N° neonati	%	N° gemelli	%	N° neonati CHU Nizza	N° neonati CHPG
< 32	3	2,80	2	11,11	2	0
32-33	3	2,80	0	0	3	1
33-34	7	6,54	0	0	0	6
34-35	10	9,35	0	0	0	7
35-36	23	21,50	4	22,22	4	11
36-37	61	57,01	12	66,67	1	10
TOTALE	107	100	18	100	10	35

pur tenendo come punto fisso per la diagnosi i criteri fissati da Amsel è possibile ridurre a 2 i criteri clinici della diagnosi senza correre il rischio di una perdita della sensibilità e della specificità (Robert et all.). L'esame ecografico transvaginale del collo dell'utero ha permesso una valutazione oggettiva e rproducibile della lunghezza cervicale ed una valutazione del *funneling* e delle modificazioni dinamiche della cervice, che rappresentano fattori prognostici importanti. Tutte le pazienti hanno eseguito il test alla fibronectina fetale. Il dosaggio di queste sostanze ha rappresentato una prova diretta delle modificazioni della matrice extracellulare a livello dell'interfaccia tra membrane fetali e decidua.

Il test alla fibronectina con metodo qualitativo TLI ha permesso una diagnosi precoce anche 3-4 settimane prima della comparsa dei sintomi, confermandosi migliore del test quantitativo ELISA. Vanno ribaditi i criteri di esclusione/controindicazioni a questo test, che sono quelli ormai codificati (dilatazione >3cm, PROM, cerchiaggio cervicale, placenta previa). Inoltre il test qualitativo (*fast reaching membrane immune assay*) ha previsto un risultato in 5 minuti, costi ridotti con una concordanza del 95% con il test ELISA. I nostri risultati confermano che 1 paziente su 6 con test positivo ha partorito entro i 14 giorni e sono quelle gestanti che erano state avviate all'ospedalizzazione con terapia cortisonica, tocolitica e antibiotica. L'elevato VPN in pazienti sintomatiche si è rivelato utile al fine di evitare interventi non necessari. Un risultato positivo del test è risultato strettamente correlato ad implicazioni più complesse, in quanto al momento non sono disponibili interventi ostetrici di comprovata efficacia in grado di ridurre il rischio di parto prematuro.

Le nostre osservazioni hanno permesso di confermare le osservazioni di Mozurkewich (13) circa la sensibilità e la specificità dei test di screening (cervi-

cometria, fibronectina).

Il tasso dei tagli cesarei eseguiti su gravide a termine è stato pari al 16.84% e testimonia l'atteggiamento di scelta della via vaginale nell'espletamento del parto. Poco numerosi i tagli cesarei ed i parti operativi eseguiti in travagli prematuri.

Generalmente, se le condizioni cliniche e le situazioni logistiche lo permettono, una donna gravida con epoca gestazionale inferiore alle 33 settimane di amenorrea viene trasferita in una maternità di II livello più vicino dove sia disponibile un Centro di terapia intensiva neonatale. Nella nostra casistica solo 10 prematuri sono stati trasferiti al CHU di Nizza.

Tutti i 98 prematuri sono sopravvissuti. Non sono tuttavia disponibili i dati *long-term* sui prematuri di basso peso (<1000 g e compresi tra 1000-1500 g) avviati al CHU di Nizza.

Conclusioni

La Maternità ed il Servizio di Neonatologia del CHPG del Principato di Monaco, pur non possedendo le caratteristiche che consentono di classificarli fra le strutture di riferimento di II livello, si sono dimostrati adeguati a gestire la prematurità. Contrariamente a quanto sostenuto dalla letteratura il livello socio-economico è irrilevante nel determinismo del parto pretermine. La predittività dell'evento parto è valutabile con la cervicometria ed il test alla fibronectina. La presenza di vaginosi batterica è strettamente correlata all'insorgenza di parto pretermine. L'opzione per il parto vaginale è in accordo con i dati della letteratura.

Bibliografia

1. ACOG PRACTICE BULLETIN N. 31. *Assessment of risk factors for preterm birth*. Obstet Gynecol, 89:709-16,2001.
2. ACOG PRACTICE BULLETIN N. 48. *Cervical insufficiency*. Obstet Gynecol, 102, 5: 1091-1099, 2003.
3. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. *Management of preterm labor. Evidence Report/technology Assessment n°18 Rockville (MD): AHRQ;2000*. AHRQ Publication n° 01-E021
4. BADAWI N.: *The international consensus statement on cerebral palsy causation*. Med J Aust, 172:199-200, 2000.
5. CROWLEY P.: *Prophylactic corticosteroids for preterm delivery (Cochrane review)*. In: The Cochrane Library Issue 3, 1999, Oxford: Update Software.
6. GOLDENBERG R.L.: *The management of preterm labor*. Obstet Gynecol, 100(5 Pt 1):1020-37, 2002.
7. GOMEZ R., GALASSO M., ROMERO R., MAZOR M., SOROKIN Y., GONCALVES L., TREADWELL M.: *Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes*. Am J Obstet Gynecol, 171:956-964, 1994.
8. GYETVAI K., HANNAH M.E., HODNETT E.D., OHLSSON A.: *Tocolitics for preterm labor: a sistematic review*. Obstet Gynecol, 94: 869-877, 1999
9. HEATH V.C., SOUKA A.P., ERASMUS I., GIBB D.M., NICOLAIDES K.H.: *Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery*. Ultrasound Obstet Gynecol, 12: 312-317,1998.
10. LEITICH H., KAIDER A.: *Fetal fibronectin-how useful is it in the prediction of preterm birth?* Br J Obstet Gynecol, 110:66-70,2003.

11. LETTICH H., BRUNBAUER M., BODNER-ADLER B., KAIDER A., EGARTER C., HUSSLEIN P.: *Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 188(3) :752-8, 2003.
 12. LETTICH H., BODNER-ADLER B., BRUNBAUER M., KAIDER A., EGARTER C., HUSSLEIN P.: *Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 189 (1): 139-47,2003.
 13. MOZURKEWICH E.L., NAGLIE G., KRAHN M.D., HAYASHI R.H.: *Predicting preterm birth: a cost-effectiveness analysis*. Am J Obstet Gynecol, 182(6) :1589-98,2000.
 14. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. *Caesarean section. Clinical guideline*. London, UK: RCOG Press, 2004
 15. ROBERT E.: *Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis*. College of obstetricians and Gynecologist, 105: 551-555, 2005.
 16. ROMERO R., ESPINOZA J., CHAIWORAPONGSA T., KALACHE K.: *Infection and prematurity and the role of preventive strategies*. Semin Neonatol, 7(4) : 259-74, 2002 .
 17. SMAILL F.: *Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev 2001.
 18. SPIEGEL C.A., AMSEL R., HOLMES K.K.: *Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid*. J Clin Microbiol, 18(1):170-7,1983.
-