



*Preterm delivery:
hypothesis and perspectives*

Rome (Italy), May 24th - 25th, 2011

Organized by

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"

FONDAZIONE INTERNAZIONALE MENARINI

ABSTRACT BOOK

Hotel Columbus
Via della Conciliazione, 33



Parto Pretermine: Ipotesi e Prospettive

Roma, 24-25 maggio 2011

Organizzato da

CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA"

FONDAZIONE INTERNAZIONALE MENARINI

PROGRAMMA

Hotel Columbus
Via della Conciliazione, 33

CONTENTS

G. Scambia, P. Rosati Epidemiologia del parto pretermine: differenza fra Europa e US	pag. 1
Dag Moster The social cost of prematurity	pag. 10
F. Petraglia, F.L. Vellucci, C. Orlandini, R. Novembri, M. De Bonis, N. Conti, C. Voltolini, M. Torricelli Preterm and inflammation	pag. 13
P. Martinelli, L. Sarno Emorragia deciduale e patologia coagulativa	pag. 15
C. Exacoustos Eziologia del parto pretermine: patologie uterine	pag. 20
G. Novelli Genetic causes of preterm delivery	pag. 24
L. Sykes, M. Chandiramani Biochemical blood markers in preterm labour	pag. 27
G. Canzone, M. Parlato, C. Cicerone, I. Matassa, E. Cancilla Biometria della cervice uterina	pag. 29

R. Romero The prediction and prevention of spontaneous preterm delivery	pag. 33	C.A.G. Holleboom Betamimetics: past and present	pag. 72
A.L. Tranquilli, V. Bezzeccheri, S. Cecchi Delivery timing in preeclampsia	pag. 34	F.L. Giorgino Altre strategie (Atosiban, Calcio-antagonisti, Solfato di Magnesio, Bed Rest)	pag. 78
T. Todros, G. Oggè Clinical and laboratory monitoring in case of pPROM	pag. 38		
A. Finco, G. Rizzo La valutazione della maturità polmonare in caso di pPROM	pag. 42		
F.A. Chervenak, L.B. McCullough Ethical challenges of prematurity	pag. 57		
G. Cali Scelta modalità del parto e problematiche del secondamento	pag. 60		
A. Kurjak, M. Stanojević, M. Predojević Perinatal monitoring: fetal wellbeing identification	pag. 66		
R. Romero Fetal neuroinflammation, neurologic injury and nanotechnology to prevent cerebral palsy	pag. 70		
F. Facchinetti, V. Vaccaro, L. Marcucci Progesterone e PPT	pag. 71		

Epidemiologia del parto pretermine: differenza fra Europa e US

G. Scambia, P. Rosati

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'incidenza del parto prematuro, diversa da paese a paese, è in funzione di due variabili fondamentali: l'esatta datazione dell'epoca gestazionale e di conseguenza la maniera in cui questa viene ottenuta ed i limiti di tempo entro i quali tale patologia venga definita. La datazione dell'epoca gestazionale si era sempre basata, ed in parte ancora si calcola dal primo giorno dell'ultima mestruazione. Questo può comportare una non sempre precisa datazione, venendo perciò preferita, qualora possibile, una più corretta datazione effettuata mediante esame ecografico eseguito in epoca precoce di gravidanza. Spesso, le donne che hanno una minore accuratezza nella datazione dell'epoca gestazionale presentano anche numerosi fattori di rischio socio-economico che si associano al parto prematuro. Per quanto concerne il limite superiore di settimane nella diagnosi di parto prematuro, vi è unanime accordo sulla fine della 36ma settimana di gestazione. Non altrettanto, tuttavia, per quanto riguarda il limite inferiore, come anche per i diversi intervalli di tempo che differenziano la prematurità dalla grande prematurità. La proposta iniziale del WHO di definire come limite inferiore i 500 grammi, ha trovato successivamente una sua definizione nella 24ma settimana, escludendo quei feti con epoca gestazionale superiore ma con peso inferiore per grave alterazione di crescita in utero. Alcuni paesi quali il Regno Unito e l'Italia si sono allineati a tale definizione, mentre altri, come la Scozia, considerano nelle loro statistiche ufficiali le nascite tra 20 e 24 settimane alla stregua di quelle definite come estrema prematurità, e cioè tra 24 e 26 settimane¹. È inoltre importante sottolineare come l'esatta definizione dell'epoca gestazionale debba essere quella più vicina alla settimana di gravidanza completa (24 settimane e 6 giorni = 24 settimane), comportando un incremento nell'incidenza di parto prematuro di circa lo 0.25%². Tale incidenza è andata aumentando nel corso degli anni dall'inizio degli anni '90 a metà del 2000 sia in Europa, pur con differenze tra Paese e Paese³, che

negli U.S.A.⁴. I motivi che hanno comportato tale incremento sono molteplici. Innanzitutto il calcolo esatto dell'epoca gestazionale che ha portato ad un aumento di circa il 20% dei casi quando la datazione sia effettuata con l'ecografia rispetto a quella basata sull'ultima mestruazione⁵. Inoltre, l'avvento ed il diffondersi dei metodi di riproduzione assistita ha contribuito notevolmente all'incremento di gravidanze multiple e di conseguenza di parti prematuri^{6,7}, anche se la diversa utilizzazione di tali procedure, soprattutto nel corso degli ultimi anni, ha accentuato il divario dei risultati tra stati e stati, particolarmente in Europa^{8, 9, 10}. Infatti l'utilizzo di tecniche basate sull'impianto di un unico embrione hanno portato ad una diminuzione delle gravidanze multiple legate a tale metodica, passando dal 27% al 15%, con una minima riduzione in termini di successo^{11, 12}. Accanto ad un incremento nell'incidenza di parto prematuro si è assistito negli anni ad una diminuzione sia della mortalità che della morbilità perinatale, risultato di un diverso approccio nella identificazione e gestione delle gravidanze complicate^{13, 14} oltre che di un notevole miglioramento dell'assistenza neonatologica. Un recente studio europeo¹⁵ riporta dal 2005 al 2008 un incremento della sopravvivenza neonatale da circa un 20% ad un 50% a 22-23 settimane e da circa la metà ai 2/3 dei casi sotto le 25 settimane di gravidanza. Simili miglioramenti sono stati riscontrati per le principali forme di morbilità legate alla prematurità^{16, 17, 18, 19}. Anche l'età materna sempre più avanzata ha contribuito all'aumento dei parti prematuri²⁰. Molteplici sono inoltre i fattori di rischio per il parto prematuro, alcuni dei quali ormai ampiamente noti e documentati, come le infezioni specie del basso tratto urogenitale²¹, la presenza nella storia ostetrica di un pregresso parto prematuro²² o di una precedente rottura prematura delle membrane²³, l'intervallo di tempo intercorso tra una gravidanza e l'altra²⁴, la grande multiparità²⁵. Vorrei tuttavia soffermare l'attenzione su particolari fattori di rischio del parto prematuro quali la consanguineità^{26,27} ed alcuni fattori socio-demografici. Tra questi ultimi degni di nota sono l'età della madre o eccessivamente bassa o eccessivamente elevata^{28, 29, 30}, lo stato maritale inteso come situazione di particolare stress³¹, l'etnia³², alcune malattie psichiatriche quali, ad esempio, la schizofrenia^{33, 34}, il razzismo^{35,36}, particolari ambienti o situazioni lavorative^{37, 38, 39, 40}. In alcuni casi tendono a coesistere

numerosi fattori confondenti per cui appare assai difficile definire l'esatto ruolo del singolo agente causale. Esistono in ultimo fattori di rischio legati alla razza. Questa rilevazione appare essere particolarmente importante negli U.S.A. ove diverse razze sono presenti sullo stesso territorio⁴¹. Più elevata è l'incidenza di parto prematuro tra la popolazione di colore e tra gli ispanici sia per la maggiore predisposizione in alcuni casi a polimorfismi genici⁴², che ad una maggiore incidenza di infezione del basso tratto urogenitale, che per una maggiore incidenza di alcune patologie quali la pre-eclampsia che predispongono ad un parto prematuro⁴³. Ugualmente nel Regno Unito le popolazioni afro-caraibiche presentano una maggiore percentuale di parti prematuri, soprattutto sotto le 28 settimane⁴⁴. Anche in questi casi la concomitanza di fattori confondenti, quali il basso tenore socio-economico, le carenze alimentari, la maggiore presenza di fenomeni infettivi o di alcune patologie della gravidanza, non permette di definire in maniera oggettiva la reale prevalenza del fenomeno. Infine negli U.S.A. si è assistito negli anni '90, nella popolazione di colore, ad una diminuzione di parti prematuri, fino ad un 10-20% in meno, fenomeno opposto rispetto a quello evidenziato nella popolazione bianca, sia per una minore diffusione delle metodiche di procreazione assistita⁷, sia per il netto miglioramento del benessere⁴⁵, che per lo svilupparsi ed il diffondersi di programmi di assistenza sanitaria ai poveri⁴⁶. Indubbiamente l'incidenza della prematurità, che raggiunge valori del 12.4% negli U.S.A. e che in Europa varia tra il 5.5% dell'Irlanda ed l'11.4% dell'Austria⁴⁷, pur essendosi assestata negli ultimi anni, se non addirittura ridotta, almeno in alcuni paesi, appare essere una tra le principali emergenze in campo ostetrico-neonatologico. I notevoli progressi dell'assistenza neonatologica, sia in termini di mortalità che di morbilità, hanno aperto, inoltre, un nuovo e importante dibattito, anche sul piano legislativo ed etico, su quale epoca di gravidanza debba essere considerata limite inferiore.

Bibliografia:

- 1) Danielian P and Hall M. The epidemiology of preterm labour and delivery. In: Preterm labour. Managing risk in clinical practice. Eds: Norman J and Gree I. Cambridge University Press 2005, pg 1-25.
- 2) Goldenberg RL, Davis RO, Cutter CR, Hoffman HJ, Brumfield CG, Foster JM. Prematurity, postdates and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:462-470.
- 3) European perinatal health report. Euro-Peristat Project, 2008.
- 4) Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, Osterman MJK. Births: Final data for 2007. *NVSS* 2010;58:1-88.
- 5) Blondel B, Morin I, Platt RW, Kramer MS, Usher R, Breart G. Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *BJOG* 2002;109:718-720.
- 6) Ooki S. The effect of an increase in the rate of multiple births on low-birth-weight and preterm deliveries during 1975-2008. *J Epidemiol* 2010;20:480-488.
- 7) Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *AJOG* 2010; 203:305-315.
- 8) Kaprio J and Marttila R. Demographic trends in Nordic countries. In: Blickstein I, Keith LG, editors. Multiple pregnancy: Epidemiology, gestation and perinatal conditions. 2nd edn. London: Taylor and Francis; 2005. p. 22-25.
- 9) Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Human Reprod* 2005;20:323-327.
- 10) Blondel B, McFarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, and the PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006;113:528-535.
- 11) Dhont M. Single-embryo transfer.. *Semin Reprod Med*, 2001;19:251-258.
- 12) Tiitinen A, Gissler M. Effect of in vitro fertilization practices on multiple pregnancy rates in Finland. *Fertil Steril* 2004;82:1689-1690.
- 13) Kramer MS, Platt R, Yang H, Joseph KS, Wen SW, Morin L, Usher RH. Secular trends in preterm birth. A hospital-based cohort study. *JAMA* 1998;280:1849-1854.
- 14) Ananth CV, Joseph KsK, Smulian JC. Trends in twin neonatal mortality rates in the United States, 1989 through 1999: influence of birth registration and obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1313-1321.
- 15) Costeloe K, Draper E, Myles J, Hennesy E. EPICure 2: Survival and early morbidity of extremely preterm babies in England: changes since 1995. *Arch Dis Child* 2008;93:A33-A34.
- 16) Costeloe K, Hennesy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-671.
- 17) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. EPICureStudy Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *B Engl J Med* 2005;352:9-19.

- 18) Iacovidou N, Varsami M, Syggellou A. Neonatal outcome of preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:130-134.
- 19) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea M, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz III ID, Watterberg KL, Saha S, Sad A, Higgins RD. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443-456.
- 20) Berendes HW, Forman MR. Delayed childbearing: trends and consequences. In: *Reproductive and Perinatal Epidemiology*. Editor: Kiely M, Boca Raton FL: CRC Press, 1991; pp 27-41.
- 21) Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576-582.
- 22) Haas JS, Fuentes-Afflick E, Steward AL, Jackson RA, Dean ML, Brawarsky P, Escobar GJ. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:58-63.
- 23) Lee T, Carpenter MW, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:209-213.
- 24) Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:851.
- 25) Kumari AS, Badrinath P. Extreme grandmultiparity: is it an obstetric risk factor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:22-25.
- 26) Obeidat BR, Khader YS, Amarin ZO, Kassawneh M, Al Omari M. Consanguinity and adverse pregnancy outcomes: the north of Jordan experience. *Matern Child Health J* 2010;14:283-289.
- 27) Mumtaz G, Nassar AH, Mahfoud Z, El-Khamra A, Al-Choueiri N, Adra A, Murray JC, Zalloua P, Yunis KA. Consanguinity: A risk factor for preterm birth at less than 33 weeks' gestation. *Am J Epidemiol* 2010;172:1424-1430.
- 28) Akinbami LJ, Schoendorf KC, Kiely JL. Risk of preterm birth in multiparous teenagers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1101-1107.
- 29) Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol* 2002;19:1-8.
- 30) Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *AJOG* 2010;203:558.e1-7.
- 31) Zeitlin JA, Saurel-Cubizolles MJ, Ancel PY; EUROPOP Group. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:124-130.
- 32) Zeitlin J, Bucourt M, Rivera L, Topuz B, Papiernik E. Preterm birth and maternal country of birth in a French district with a multiethnic population. *BJOG* 2004;111:849-855.
- 33) Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res* 2002;58:221-229.

- 34) Hodnett ED, Fredericks S, Weston J. Supporting during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Chocrane Database Syst Rev* 2010;16:CD000198.
- 35) Mustillo S, Krieger N, Gunderson E, Sidney S, McCreath H, Kiefe C. Self-reported experiences of racial discrimination and black-weight differences in preterm and low-birthweight deliveries: the CARDIA study. *Am J Publ Health* 2004;94:2125-2131.
- 36) Misra D, Strobino D, Trabert B. Effects of social and psychosocial factors on risk of preterm birth in black women. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:546-554.
- 37) Savitz DA, Olshan AF, Gallagher K. Maternal occupation and pregnancy outcome. *Epidemiol* 1996; 7:269-274.
- 38) Mjoen G, Saette DO, Lie RT, Tynes T, Blaasaas KG, Hannevik M, Irgens LM. Paternal occupational exposure to radiofrequency electromagnetic fields and risk of adverse pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol* 2006;21:529-535.
- 39) Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:623-635.
- 40) Ritz B and Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:182-190.
- 41) York TP, Strauss III JF, Neale MC, Eaves LJ. Racial differences in genetic environmental risk to preterm birth. *PLoS ONE* 2010;5:e12391.doi:10.1371/journal.phone.0012391.
- 42) Macones GA, Parry S, Elkousy M et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1504.1508.
- 43) Fiscella K. Race, genes and preterm delivery. *J Nat Med Assoc* 2005;97:1516-1526.
- 44) Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG* 2002;109:894-899.
- 45) Schempf AH and Decker SL. Decline in the United States black preterm/low birth weight rate in the 1990s: Can the economic boom explain it? *AEP* 20:862-867, 2010.
- 46) Baldwin LM, Larson EH, Connell FA, Nordlund D, Cain KC, Cawthon ML, Byrns P, Rosenblatt RA. The effect of expanding Medicaid prenatal services on birth outcomes. *Am J Publ Health* 1998;88:1623-1629.
- 47) McDorman MF and Mathews TJ. *BirthStats: Percentage of preterm births, United States and selected european countries, 2004.* *Birth* 2010;37:168.

The social cost of prematurity

Dag Moster MD, PhD

Neonatal Department, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

During the last decades survival of very preterm newborns has increased considerably, and follow up studies have demonstrated an increasing risk of neurological and psychiatric disabilities as well as learning and behavioral difficulties with decreasing gestational age (GA). Recent studies have followed preterm children up to young adulthood and assessed how well they manage the transition to the competitive adult society.

Prematurity has significant costs on different levels both for i) the prematurely born individual him/herself, ii) his/her family, and iii) the society in terms of the health, educational and welfare systems.

i) The prematurely born child faces an increased risk of re-hospitalizations the first years of life, mainly due to lung and neurological problems. In the first years of life he is at increased risk of showing symptoms of cerebral palsy, visual and hearing disturbances and chronic lung problems. In kindergarten and school the risk of showing learning difficulties, and behavioral and psychiatric problems is further increased, and in young adulthood he has a less tendency to fulfill higher education, get a well paid job, establish a family and get children.¹⁻⁴ Even prematurely born adults without medical disabilities will more often receive social benefits than their peers born at term.⁴ However, there seems not to be any significant differences regarding unemployment or criminality.⁴ It is important to emphasize that despite significant increased risks for numerous medical disabilities and social disadvantages during childhood and young adulthood with decreasing GA, the majority will not experience such impairments and manage the transition to adulthood rather well.^{2,4}

ii) The family of a prematurely born child may, besides emotional stress of having a child with increased risk of disabilities, face decreased income due to lost productivity and extra travelling cost related to health and educational services.⁵ The context that socioeconomically disadvantaged parents have an increased risk of experiencing preterm birth, may further increase the social and economical burden to the family.⁶

iii) The society's cost involves not only expenses of the initial neonatal treatment. Hospital costs over the first ten years of life were demonstrated to be 5-fold increased for children with a gestational age <28 weeks and 3-fold increased for those with a gestational age of 28-31 weeks compared to children born at term.⁵ Furthermore, extra costs of kindergarten and educational services are also demonstrated. In a Norwegian cohort, nearly 11 percent of those with a gestational age <28 weeks were provided disability pension after 18 years of age because their working capacity was reduced by at least 50%, compared to less than 2 percent of those born at term.⁴ Even though prematurity is a growing challenge also from a social and socio-economic view, this seems so far to receive less attention from policy makers.⁷

Conclusion: Long-term social consequences of preterm birth are significant, even for those without any medical disabilities, and should be included in long-term follow-up studies. Even though risk of adverse outcomes increases with decreasing gestational age, the large number of late preterms relatively to the very early preterms implies that the late preterms contributes with most cases of adverse outcome. Knowledge on economic consequences of preterm birth is scanty, but might be requested from policy-makers in the future.

References:

- 1) Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2010;126:342-51.

- 2) Hack M. Adult outcomes of preterm children. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2009;30:460-470.
- 3) Lindström K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics.* 2007;120:70-7. Erratum in: *Pediatrics.* 2007;120:936.
- 4) Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:262-73.
- 5) Petrou S, Eddama O, Mangham L. A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 May 20. [Epub ahead of print].
- 6) Blumenshine P, Egarter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2010;39:263-72.
- 7) Keller M, Felderhoff-Mueser U, Lagercrantz H, Dammann O, Marlow N, Hüppi P, Buonocore G, Poets C, Simbruner G, Guimaraes H, Mader S, Merialdi M, Saugstad OD. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries. *Acta Paediatr.* 2010;99:1624-9.

Preterm and inflammation

Felice Petraglia, Francesca Letizia Vellucci, Cinzia Orlandini, Romina Novembri, Maria De Bonis, Nathalie Conti, Chiara Voltolini, Michela Torricelli

Ostetricia e Ginecologia, Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione, Università di Siena, Siena, Italia

Preterm delivery (PTD) is a syndrome caused by infection, utero-placental ischemia, uterine overdistention, stress and endocrine or inflammatory disorders. An excessive maternal stress may act via two major pathways: (a) an activation of the maternal-placental-fetal CRH-ACTH/cortisol system; and (b) an involvement of immune/inflammatory susceptibility. Indeed, the exposure to acute and/or chronic stress is associated with an increased expression of hormonal (CRH/cortisol) and immune/inflammatory cytokines mediators both in maternal and feto-placental unit.

CRH is the main regulator of this cascade and is produced in brain and placental tissues. Urocortins (Ucn, Ucn2 and Ucn3) are members of CRH family and play a role in endocrine and inflammatory/immune changes occurring in PTD. Ucn increases placental ACTH, IL-4 and IL-10 secretion and reverses LPS-induced TNF- α release from human trophoblast primary cells (1). Ucn2 stimulates pro-inflammatory cytokine expression and secretion from human trophoblast explants, while an anti-inflammatory effect of Ucn3 has been shown.

When evaluated in women with PTD with pPROM and chorionamnionitis Ucn2 and CRH mRNA expression in placenta was high, whereas Ucn and Ucn3 mRNA expression resulted low (2). These data suggest that urocortins may represent mediators of stress-induced events leading to PTD.

In this direction an anti-inflammatory role for the short chain fatty acid receptor GPR43 in human pregnancy has been studied, showing a potential role for the propionate-GPR43 pathway in labour and infection mediated premature onset of labour (3). The interaction between CRH/Ucn and GPR43 pathways is under investigation.

The hormonal/inflammatory mechanism in PTD may explain

some of clinical presentations and may be helpful for development of new medical treatments.

References:

1. Torricelli M, Voltolini C, Bloise E, Biliotti G, Giovannelli A, De Bonis M, Imperatore A, Petraglia F. Urocortin increases IL-4 and IL-10 secretion and reverses LPS-induced TNF-alpha release from human trophoblast primary cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009 Oct;62(4):224-31.
2. Torricelli M, Novembri R, Bloise E, De Bonis M, Challis JR, Petraglia F. Changes in placental CRH, urocortins, and CRH-receptor mRNA expression associated with preterm delivery and chorioamnionitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Feb;96(2):534-40.
3. Voltolini C, Battersby S, Etherington S, Petraglia F, Norman JE, Jabbour HN. A Novel anti-inflammatory role for short fatty acid receptor GPR43 in human labour. *Reproductive Sciences* 2011, 18(4); (Supplement): 263A.

Emorragia deciduale e patologia coagulativa

P. Martinelli, L. Sarno

Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche Urologiche e Medicina della Riproduzione, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Il parto pretermine rappresenta ad oggi un'importante problematica in ostetricia, se si considera che all'incirca 13 milioni di neonati ogni anno nascono pretermine¹ e che è la causa diretta del 27% circa delle morti neonatali che si riscontrano annualmente².

Definirne l'eziologia non è un compito facile, dal momento che tale evento è la conseguenza di differenti fattori eziologici, ognuno dei quali si estrinseca con un proprio pathway, che porta al rilascio di prostaglandine e all'attivazione di metalloproteasi, responsabili del parto. Storicamente, sono stati individuati cinque fattori in grado di innescare un parto pretermine: lo stress materno e un'attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisario, le infezioni intrauterine, la sovradistensione uterina (polidramnios, gravidanze multiple), l'insufficienza cervicale e l'emorragia deciduale³.

In relazione all'emorragia deciduale, lesioni placentari possono essere la causa di parto pretermine sia in epoca precoce che tardiva. Tali lesioni sono state riscontrate nel 34⁴ - 45%⁵ dei casi di parto pretermine, nel 35% delle pPROM e nel 12% dei parti fisiologici a termine.⁴Sulla base di un'analisi anatomopatologica, l'incidenza di parto pretermine su base ischemica è quasi doppia rispetto a quella di parto prematuro che riconosce cause di natura infettiva⁶.

Alla base del link esistente tra emorragia deciduale e parto pretermine sembra esserci un'ischemia placentare, risultante da alterazioni nel processo d'impianto e d'invasione trofoblastica nelle primissime fasi della gravidanza⁷. Recenti studi hanno descritto una parziale assenza del rimodellamento delle arteriole spirali a livello miometriale in alcune forme di parto pretermine, differenziando queste alterazioni da quelle più marcate che si riscontrano nella preeclampsia e nel ritardo di accrescimento fetale⁸. Tale dato spiega le anomalie riscontrate nella flussimetria delle arterie uterine nel terzo trimestre in pazienti,

altrimenti fisiologiche, che sono andate incontro ad un parto prematuro⁹.

L'importanza d'identificare con precisione le alterazioni eziopatogenetiche alla base del parto pretermine trova giustificazione anche nella differenza di outcome che si è osservata nei diversi sottogruppi; l'ischemia uteroplacentare, infatti, sembra associarsi ad un peggior outcome neonatale, rispetto alle forme di parto pretermine idiopatico^{5,5}.

Molti studi hanno ipotizzato l'esistenza di un'associazione tra parto pretermine e stati trombofilici; tale idea nasce dall'osservazione che le donne che avevano dato alla luce un neonato pretermine presentavano un aumentato rischio di morte per cardiopatia ischemica e ictus¹⁰.

Le placente di pazienti trombofiliche presentano con maggiore frequenza danno vascolare, infarti multipli e necrosi fibrinoide.

Le principali mutazioni chiamate in causa sono il Fattore V Leiden e la mutazione A20210 del gene della protrombina. Un recente studio ha dimostrato l'esistenza di un rischio di distacco di placenta di circa 9 volte maggiore nel caso di eterozigosi del FV Leiden e 12 volte maggiore nell'eterozigosi del gene della protrombina, indipendentemente dalla presenza o meno di preeclampsia associata¹¹. Tale dato è stato confermato da una metanalisi condotta su 922 casi¹². Altri studi, tuttavia, non supportano tale ipotesi¹³.

Tra le trombofilie acquisite, la Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, che è la condizione più comune in gravidanza, si associa a parto pretermine nel 35% dei casi¹⁴.

L'esistenza di un'associazione tra condizioni trombofiliche e parto pretermine sarebbe supportata da recenti studi molecolari che hanno evidenziato un link tra alcuni fattori coinvolti nella cascata della coagulazione e parto pretermine.

Un importante ruolo nell'innescare del meccanismo patogenetico che porterebbe al parto prematuro è stato attribuito alla trombina. Tale proteasi, infatti, sembra elicitare lo sviluppo di contrazioni miometriali¹⁵, ed aumenta l'espressione di metalloproteasi¹⁶ e l'infiltrazione neutrofila, reperti caratteristici del distacco di placenta¹⁷. Inoltre la trombina aumenta i livelli di s-Flt1 nel primo trimestre, interferendo con l'attività del VEGF¹⁸. Allo stesso modo, l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) ha un'azione permissiva

sulle metalloproteasi responsabili della rottura delle membrane e del ripening cervicale. Numerosi studi hanno evidenziato l'esistenza di un'aumentata espressione deciduale di tPA nei parti pretermine rispetto alle gravidanze a termine¹⁹. Altri geni, come quelli codificanti per il FV e il FVII sembrano associati a tale condizione²⁰. Questi studi aprono la strada all'individuazione di geni di suscettibilità per il parto pretermine.

Bibliografia:

- 1) Beck S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organization 88:31-38, 2010.
- 2) Lawn JE et al. Four million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet 365:891-900, 2005.
- 3) Lockwood CJ et al. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2001, 15 Suppl 2:78-89.
- 4) Arias F. et al: Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993,168(2):585-591.
- 5) Salafia CM et al (1995). Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. Am. J. Obstet. Gynecol. 173: 1065–1070.
- 6) AM Germain et al. Preterm Labor: Placental Pathology and Clinical Correlation. Obstet. Gynecol. 1999;94:284–9.
- 7) Gravett MG et al. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. Biomed. Central. 10:S2, 2010 (suppl).

- 8) Khong Y, Brosens I. Defective deep placentation. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010 Nov 23.
- 9) Strigini FAL et al. Uterine artery velocimetry and spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* 1995;85:374-7.
- 10) Davey Smith G. et al. Birth dimensions of offspring, premature birth, and the mortality of mothers. *Lancet* 2000;356:2066–67.
- 11) Facchinetti F. et al. 2003. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 88:785–788.
- 12) Robertson L. et al. 2006. for The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study: thrombophilia in pregnancy; a systematic review. *Br. J. Haematol.* 132: 171–196.
- 13) Resch B. et al. Thrombophilic polymorphisms – factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations – and preterm birth. *Wien Klin Wochenschr* (2004) 116/17–18: 622–626.
- 14) Cervera R. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1428-32. Epub 2008 Sep 18.
- 15) Elovitz MA et al. The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 183(3):674-681.
- 16) Rosen T. et al. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J. Matern Fetal Neonatal. Med* 2002, 11(1):11-17.
- 17) Lockwood CJ et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am. J. Pathol.* 2005, 167(5):1443-1449.
- 18) Kramer MS et al. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int. J. Epidemiol.* 2009 Jun;38(3):715-23. Epub 2009 Mar 31.
- 19) Bogic LV et al. (1999) Tissue plasminogen activator and its receptor in the human amnion, chorion, and decidua at preterm and term. *Biol. Reprod.* 60: 1006–1012.
- 20) Velez DR et al. (2008) Preterm Birth in Caucasians Is Associated with Coagulation and Inflammation Pathway Gene Variants. *PLoS ONE* 3(9): e3283. doi:10.1371/journal.pone.0003283.

Eziologia del parto pretermine: patologie uterine

Caterina Exacoustos

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Le patologie uterine che possono essere causa di parto prematuro sono principalmente i miomi, l'adenomiosi e le malformazioni uterine. Per tutte queste patologie la diagnostica ecografica 2D convenzionale ma recentemente la tridimensionale (3D) si sono mostrate fondamentali nel management di tali patologie.

La relazione tra miomi e parto prematuro è molto controversa (Exacoustos, Rosati, Olive, Pritts, Vergani). Gli studi epidemiologici ci dicono che il fibroleiomioma uterino, il tumore benigno più comune dell'apparato genitale femminile, colpisce il 20-50% delle donne, con un aumento della frequenza durante l'età riproduttiva.

Il maggior problema incontrato dalle pazienti con fibromi uterini è la minaccia di parto prematuro e l'incidenza di questa complicazione è tanto maggiore quanto maggiore è la dimensione del fibroma (Rosati, Exacoustos). Nella popolazione generale, senza fibromi uterini, questa evenienza accade in circa il 6% delle pazienti gravide. Donne con fibromi maggiori di 5 cm hanno un aumento dell'incidenza che raggiunge il 20% e se il mioma supera i 7,5 cm questa percentuale sale al 28%. La minaccia di parto pretermine può essere anche secondaria al rischio di rottura prematura delle membrane, evenienza più frequente in gravide con fibromi uterini. Un'altra complicanza temibile è il distacco di placenta; che si verifica quando i fibromi si sviluppano nella porzione uterina in cui essa è impiantata (Cook, De Vivo). Pertanto appare importante un'accurata diagnostica ecografica dei fibromi pre- e durante la gravidanza specialmente nella valutazione delle dimensioni posizione e localizzazione.

Anche l'adenomiosi come causa di parto prematuro non è del tutto confermata. Sembra che un'alterazione della zona giunzionale e del miometrio da parte dell'adenomiosi possa causare ipercontrattilità uterina (Stephanson, Benagiano, Juang).

È noto che le malformazioni uterine sono associate ad un outcome riproduttivo più basso rispetto alla popolazione generale (Kupesic).

Raga et al. hanno riscontrato che l'incidenza delle malformazioni e l'esito riproduttivo varia tra i diversi tipi di anomalie e che la prognosi riproduttiva può migliorare sottoponendo, quando possibile, le pazienti ad intervento chirurgico per la correzione dell'anomalia. L'utero bicornato e l'utero setto sono associati ad una frequenza di aborti precoci che varia tra 25-38% e di parti pretermine tra 25-47%, mentre la frequenza dei nati a termine è del 62%; la frequenza dei nati a termine nelle donne con utero arcuato è dell'82,7%. (Salim).

Di tutte le malformazioni congenite dell'utero, la presenza di utero setto è associata alla più alta incidenza di fallimenti riproduttivi e complicanze ostetriche (Butram). Circa il 15-25% di tutti gli aborti spontanei ricorrenti si ritiene che siano dovuti a difetti di fusione mulleriani e che quasi tutti siano associati alla presenza di utero setto (Raga). Il parto prematuro potrebbe essere causato da un aumento della pressione endouterina con conseguente incompetenza cervicale (Burchell). È stato, inoltre, ipotizzato che negli uteri malformati la carenza dei recettori degli estrogeni e del progesterone possa causare contrazioni anomale con conseguente perdita fetale.

Lo screening delle malformazioni uterine rappresenta una tappa importante nelle pazienti con queste problematiche, soprattutto in quelle donne in cui l'intervento chirurgico migliora la prognosi riproduttiva. L'ecografia tridimensionale consente di valutare correttamente la morfologia uterina visualizzando sia il profilo fundico esterno che la cavità uterina.

Bibliografia

- 1) Benagiano G, Brosens I, Carrara S. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 May;5(3):297-311.
- 2) Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M, Whitcomb M. Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage. *BR. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 85: 698-706.
- 3) Butram VC, Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil. Steril.* 1979;

- 32:40-6.
- 4) Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010 Jun.;62(3):225-36.
 - 5) De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Savasta LM, De Dominicis R, Dugo N, Dugo C, Vaiarelli A. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011 Mar.;37(3):361-5.
 - 6) Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993 Jul.;82(1):97-101.
 - 7) Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil. Steril.* 2009 Feb.;91(2):325-30.
 - 8) Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG.* 2007 Feb.;114(2):165-9.
 - 9) Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18: 387-400.
 - 10) Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med.* 2010 May;28(3):218-27.
 - 11) Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009 Apr.;91(4):1215-23.
 - 12) Raga F, Bauset C, Remohi J. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies: diagnostic accuracy of three dimensional ultrasound. *Fertil. Steril.* 1996;156:1112.
 - 13) Rosati P, Bellati U, Exacoustos C, Angelozzi P, Mancuso S. Uterine myoma in pregnancy: ultrasound study. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989 Feb.;28(2):109-17.
 - 14) Rosati P, Exacoustos C, Arduini D, Mancuso S. [Materno-fetal complications in pregnancies with multiple myomas]. *Zentralbl Gynakol.* 1988;110(19):1213-7.
 - 15) Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. A comparison study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Human Reprod.* 2003;18: 162-6.
 - 16) Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21:578-82.
 - 17) Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum. Reprod.* 2009 Sep.;24(9):2341-7.
 - 18) Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, Mangioni C. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? *Am. J. Perinatol.* 1994 Sep.;11(5):356-8.

Genetic causes of preterm delivery

Giuseppe Novelli

Genetica Medica, Dipartimento di Biopatologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Rome, Italy

Preterm delivery (PTD) complicates more than 10% of pregnancies in United States and industrialized countries, and prematurity remains the leading cause of neonatal morbidity and mortality.

Despite substantial clinical and basic research in last years, PTD rate is still unchanged, and etiology remain unknown in most cases of preterm spontaneous labour.

Preterm labour can be considered a complex phenotype, not triggered by a single etiologic agent, but having multifactorial etiology, being the result of interaction between specific genes and feto-maternal environment. Multiple pathophysiologic pathways are involved, including highly overlapping molecular factors, creating pathophysiologic heterogeneity. It has also been observed that spontaneous preterm birth is associated with increased recurrence of spontaneous labours, but also with increased recurrence of medically indicated preterm birth, and vice versa. This suggests that the clinical subtypes may share common underlying etiologies.

Racial and familiar predisposition has been observed, strongly suggesting a genetic predisposition to deliver preterm for certain women. This possibility has been suspected for a long time, but predisposition to preterm delivery is a relatively new area of investigation, emerging over the last 10 years. Research based on a multidisciplinary approach is essential.

Candidate gene-based association studies, selecting particular genes because of their potential role in the inducing the process of physiological labour, have given evidence that fetal and maternal genetic characteristics influence timing of labour.

To date, the most interesting genes has been thought to be genes coding for cytokines involved in inflammatory processes (Interleukins, Interferon γ , Tumor Necrosis Factors...), and their receptors. Those cytokines, are also involved in matrix metabolism, influencing

expression of degrading metalloproteinases (MMPs) and activating degradation of the extracellular matrix.

Animal studies also provided substantial data on labour mechanisms: as an example, mice deficient for enzymes involved in prostaglandin synthesis, such as COX-1 and cytoplasmic phospholipase A2, labor late while mice deficient for an enzyme degrading prostaglandin, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, labor early.

It seems likely that future investigations will identify new gene variants, markers, proteins or pathways involved in this complex phenotype. Even if it remains clear that no single explanation, marker or treatment will result to be 100% sensitive, specific or successful, new technologies and new approaches (proteomics, metabolomics, peptidomics...) will offer new data and strategies for detection of women at risk of preterm labour.

Identification of significant genetic risk factors for spontaneous preterm labour will allow a screening program, through genotype analysis or biomarkers dosage, for identification of at risk mothers before evident events (contractures, premature ruptures of membranes). This possibility could change pregnancies follow-up, allowing closer and personalized follow-up, and better prevention of complications.

References:

- 1) Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Dec.;19(12):773-82.
- 2) Chaudhari BP, Plunkett J, Ratajczak CK, Shen TT, DeFranco EA, Muglia LJ. The Genetics of Birth Timing: Insights into a Fundamental Component of Human Development. *Clin. Genet.* 2008; 74: 493–501.
- 3) Chaudhari BP, Plunkett J, Ratajczak CK, Shen TT, DeFranco EA, Muglia LJ. The genetics of birth timing: insights into a fundamental component of human development. *Clin. Genet.* 2008 Dec;74(6):493-501.

- 4) Emmanuel A. Anum, Edward H. Springel, Mark D. Shriver, and Jerome F. Strauss III Genetic Contributions to Disparities in Preterm Birth *Pediatr. Res.* 2009 January ; 65(1): 1–9.
- 5) Esplin MS, Varner MW. Preterm birth: a review of genetic factors and future directions for genetic study. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2006 Dec.;61(12):800-6.
- 6) Ferrand PE, Parry S, Sammel M, Macones GA, Kuivaniemi H, Romero R, Strauss JF 3rd. A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Mol. Hum. Reprod.* 2002;8:494–501.
- 7) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan. 5;371(9606):75-84.
- 8) Gross GA, Imamura T, Luedke C et al. Opposing actions of prostaglandins and oxytocin determine the onset of murine labor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95: 11875–11879.
- 9) Roizen JD, Asada M, Tong M et al. Preterm birth without progesterone withdrawal in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase hypomorphic mice. *Molecular Endocrinology* 2008; 22: 105–112.

Biochemical blood markers in preterm labour

L. Sykes, M. Chandiramani

Imperial College and Maternal and Fetal Research Unit, Division of Women's Health KCL Division of Reproduction & Endocrinology, King's College School of Medicine, London, UK

Preterm birth is defined as a delivery prior to 37 completed weeks, and can be further divided into extreme (<28 weeks), severe (28-31 weeks), moderate (32-33 weeks) and near term (34-36 weeks). The majority of preterm births are as a result of either spontaneous labour (40-45%) or spontaneous premature rupture of membranes (25-30%), as opposed to iatrogenic preterm births (30-35%) **(1)**. The most effective available biochemical screening method for the prediction of spontaneous preterm labour is fetal fibronectin. However, the use of this biomarker is limited to between 22-34 weeks, so the search for an earlier biomarker continues. With the increasing rates of preterm labour, there is growing interest in the search for an effective panel of biochemical blood markers.

The last significant systematic review of potential biochemical markers for the prediction of preterm labour was published in 2009 by Honest et al **(2)**. This included biochemical markers from cervicovaginal fluid, amniotic fluid, and serum in asymptomatic and symptomatic women. The following results are expressed as likelihood ratios (LR) using 34 weeks as a standard cut-off. The LR+ of maternal serum Alpha fetoprotein, tested between 14-28 weeks was 3.03 (95% CI 2.30-4.01), and the LR – was 0.14 (95% CI 0.02-0.91). Relaxin, produced by the corpus luteum plays a role in cervical ripening, and thus plays a functional role in spontaneous preterm labour. High levels of serum relaxin are associated with prematurity with a LR+ of 1.6 (95% CI 1.24-2.06) and LR- 0.84 (95%CI 0.74-0.95). CRH, produced by the hypothalamus and the placenta is one of the earliest suggested blood biochemical makers. When used as a single test the LR + is 3.36 (95% CI 2.30-4.92 and LR- of 0.35 (95% CI 0.13 -0.91). Another endocrine marker estriol results in a surge several weeks prior to the onset of preterm labour, with a LR + 1.19 (95% CI 0.58-2.44) and LR- 0.98 (95% CI 0.89-1.08), for predicting

PTL prior to 37 weeks. Indirect biochemical markers such as CRP and IL-8 have been reviewed. The presence of systemic infection may be an indicator of infection-driven preterm labour, which is more likely to be useful in the prediction of earlier preterm deliveries. The LR + ranged from 2.23 (IL-8) to 2.63 and LR – of 0.69 and 0.29 respectively.

It is clear that there is still a need for more effective screening tests in order to improve antenatal management of women at high risk, and to understand more about the pathophysiology of preterm labour. Blood, and urine are a potential source of a panel of biomarkers in the form of a protein or a metabolite. There is growing interest in the potential of proteomics and metabolomics in women at high risk of preterm labour, with several international centers collaborating in the search of a new panel of biochemical blood markers for predicting preterm labour.

References:

- 1) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
- 2) Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technology Assessment* 2009; 13(43).

Biometria della cervice uterina

Giuseppe Canzone, Mario Parlato, Cristina Cicerone, Ivana Matassa, Erita Cancilla

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, A.S.P. Palermo, P.O. "S. Cimino", Termini Imprese (PA)

La cervice uterina è misurabile con l'ecografia, in particolare transvaginale, con tecnica codificata e condivisa.

La metodica è semplice, poco costosa, riproducibile, fornisce immagini di qualità elevata, consente una valutazione dinamica, non incrementa il rischio infettivologico (1).

Le linee guida AOGOI sul parto pretermine non raccomandano a tutt'oggi (per l'elevato tasso di falsi positivi), la valutazione del canale cervicale con ETV (nella popolazione ostetrica generale). È consigliata in due particolari gruppi di pazienti:

1) come test di screening a 16-24 settimane in gravide asintomatiche con un rischio documentato per PPT;

2) in gestanti con segni e/o sintomi di PPT.

La positività dell'esame (lunghezza cervicale funzionale ≤ 30 mm a 22-34 settimane) rende necessaria la ricerca di fibronectina fetale (fFN) o dell'isoforma fosforilata dell'insulin-like growth factor binding protein-1 (phIGFBP-1) nelle secrezioni cervico-vaginali. Una cervicometria normale (>30 mm) esclude un rischio imminente di PPT. Secondo le LG questo approccio consente di ridurre i ricoveri e i costi, gestendo le pazienti non a rischio con controlli ambulatoriali.

L'esame viene effettuato a vescica vuota e prevede la misura del collo uterino, meglio se frazionata in più misure parziali, che vengono poi sommate, per seguire correttamente la naturale curvatura della cervice stessa. La sonda viene introdotta in vagina e poi retratta leggermente, per evitare falsi positivi da compressione. Si ottiene una scansione perfettamente longitudinale della cervice, la cui immagine occuperà i 2/3 dello schermo. Effettuate 3 o più rilevazioni, si sceglie il valore inferiore. È possibile effettuare anche una pressione sul fondo uterino, al fine di valutare la risposta dinamica cervicale alla spinta della contrazione uterina. È possibile fare un esame morfologico della cervice, ricercando la presenza del funnelling, cioè l'imbutizzazione

del collo dell'utero. La misurazione del funnelling è però scarsamente riproducibile, per cui è probabilmente più corretto fornirne una descrizione: in senso crescente di gravità, la forma della cervice può essere a T, a Y, a V, ad U (Iams, 2003). La presenza del funnelling probabilmente non modifica la prognosi, a parità di lunghezza cervicale residua.

La cervicometria, nella fisiologia della gravidanza, ha valori decrescenti dal I al III trimestre.

Già nel 1996 Iams e collaboratori (3) avevano dimostrato che la lunghezza della cervice è correlata al rischio di parto pretermine.

In seguito (1998) Nicolaides e coll. evidenziarono un gruppo di gestanti ad alto rischio: erano quelle che, in una cervicometria a 23 settimane avevano una lunghezza cervicale inferiore a 15 millimetri. Questo gruppo rappresentava soltanto l'1,7% delle pazienti (si trattava di un gruppo non selezionato di gravide alla 23° settimana), ma comprendeva il 90% delle donne che avrebbero partorito prima della 28° settimana ed il 60% di quelle che avrebbero partorito prima della 32°. Quindi la lunghezza ridotta del collo uterino era correlata con il rischio di parto prematuro. Come dimostrato da molti studi successivi, la cervicometria transvaginale ha anche un elevato valore predittivo negativo. In particolare, secondo Tsoi e coll. (10), le gestanti con minaccia di parto pretermine e canale cervicale maggiore di 15 mm, solo nello 0,7% partoriranno entro 48 ore; secondo Gomez e coll. (6), la pazienti con canale cervicale superiore a 30 mm e con minaccia di parto pretermine, nel 95% dei casi partoriranno oltre le 35 settimane, anche senza terapia. Da quanto riportato emerge l'importanza di identificare sia una cervice corta, che aumenta il rischio di parto prematuro, sia una cervice lunga, che lo azzera o quasi. In seguito si è cercato di determinare quale fosse l'epoca gestazionale migliore in cui eseguire la cervicometria transvaginale ai fini della predizione del rischio di parto pretermine. È stata evidenziata come epoca migliore per la cervicometria, in pazienti non a rischio, le 24 settimane, e i 25 mm come valore limite. Una metanalisi del 2010 ha evidenziato invece che la cervicometria nelle gravidanze gemellari è più attendibile se eseguita intorno alla 20° settimana piuttosto che intorno alla 24°. Una review del 2010 (7) ha evidenziato che in presenza di attività contrattile uterina, una cervicometria tv di mm 15 o meno

identificava un gruppo di meno del 10% delle gestanti, tra le quali però ben il 70% avrebbero partorito entro 7 giorni, mentre un valore superiore a 15 mm aveva un valore predittivo negativo del 96%.

Da un punto di vista pratico, alcuni autori ipotizzano una cervicometria di base effettuata al momento dell'esame morfologico. Un ulteriore aspetto importante della cervicometria ultrasonografica è quello di scegliere le pazienti a cui proporre un cerchiaggio cervicale, evidenziando quelle con una "vera" incompetenza cervico-istmica (9). Gli ultrasuoni hanno dimostrato la presenza di variazioni nella lunghezza e nella morfologia della cervice molte settimane prima di un parto pretermine: esistono in letteratura più di 1.000 lavori a suffragio della attendibilità della cervicometria transvaginale nel management del parto pretermine (8). Recentemente, la cervicometria è stata proposta come parte di una strategia di prevenzione del parto pretermine. In particolare, uno studio statistico ha dimostrato che i costi di uno screening esteso all'intera popolazione di gravide, con terapia progestinica della pazienti con cervicometria inferiore ad un cut-off predeterminato, sono inferiori a quelli dell'assistenza ai prematuri (11). Potrebbe così ipotizzarsi un ruolo della cervicometria, non solo nella diagnosi precoce e nella gestione delle pazienti con attività contrattile, ma anche nello screening del parto pretermine.

Bibliografia:

- 1) Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P SO. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995;172(4 Pt 1):1097.
- 2) Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of the cervix. Clin. Obstet. Gynecol. 2003;46: 947–62. 3.
- 3) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N. Engl. J. Med. 1996;334: 567–72.

- 4) Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy 3rd GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286: 1340–8.
- 5) Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, DiVito MM, Chalmers R, Garg N, et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high risk pregnancies: Does cerclage prevent prematurity? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;181:809–15.
- 6) Gomez R, Romero R, Nien JK, Chaiworapongsa T, Medina L, Kim YM, Yoon BH, Carstens M, Espinoza J, Iams JD, Gonzalez R. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(3):678.
- 7) Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;35(1):54.
- 8) Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- 9) Berghella V e coll. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106:181-9.
- 10) Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;25(4):353.
- 11) Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010.

The prediction and prevention of spontaneous preterm delivery

Roberto Romero

Chief, Perinatology Research Branch, Program Director for Perinatal Research and Obstetrics, Intramural Division, NICHD, NIH, DHHS, Detroit, USA

Preterm birth remains the leading challenge to modern obstetrics. Approximately 13 million preterm births occur every year (WHO), and 11 million occur in Africa and Asia. Preterm neonates have a 120 fold greater risk of death than those born at term. Moreover, they are subject to short-term (e.g. RDS, IVH, NEC, ROP, sepsis, etc.) and long-term complications (e.g. CLD, learning disabilities and cerebral palsy). Despite decades of research in the treatment of preterm labor and prelabor rupture of membranes (PROM), the rate of preterm birth remains unchanged. The standard approach of prediction followed by prevention has been challenging, because preterm birth is not a single entity, but a syndrome caused by multiple etiologies. Therefore, we predict that there will not be a single test or a single solution to prevent preterm deliveries.

This presentation will focus on the value of cervical length to identify patients at risk for early preterm birth and vaginal progesterone to prevent preterm delivery. Cervical length measured by vaginal sonography has been demonstrated to be the most powerful predictor of preterm birth; yet, until recently, there was no effective intervention. Recent randomized clinical trials indicate that vaginal progesterone administered to women with a short cervix (10-20mm) can reduce the rate of preterm delivery <33 weeks of gestation by 45% and the rate of preterm birth <28 weeks (by 50%). Moreover, the reduced rate of preterm birth is associated with a significantly decreased rate of respiratory distress syndrome, the most common complication of preterm birth. Further investigation is required to explore methods to identify patients at risk for other causes of preterm birth as well as effective interventions.

Delivery timing in preeclampsia

A.L. Tranquilli, V. Bezzeccheri, S. Cecchi

*Women's Health Sciences Section, Department of Clinical Sciences,
Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy*

Preterm deliveries are those that occur at less than 37 weeks' gestational age. In the USA, the preterm delivery rate is 12–13%; in Europe and other developed countries, reported rates are generally 5–9%. The preterm birth rate has risen in most industrialized countries, with the USA rate increasing from 9.5% in 1981 to 12.7% in 2005. About 30–35% of preterm births are iatrogenic, 40–45% follow spontaneous preterm labour, and 25–30% follow pPROM¹⁻³. Preeclampsia is one of the leading cause of iatrogenic preterm birth, causes 15% of premature births in industrialized countries⁴. At the present time, delivery is typically recommended for women who develop mild preeclampsia, regardless of disease severity, at 37 gestational weeks⁵. At this gestational age, the maternal and fetal risks during expectant management clearly outweigh potential benefits to the fetus. Vaginal delivery is preferable; however, having decided for induction of labor, the aim is that delivery will happen within 24–48 hours. Because it's the only causal and definitive therapy, delivery is recommended for all women with severe preeclampsia no later than 34 weeks gestation⁵⁻⁶. When severe preeclampsia occurs in the period 24–34 weeks gestation, there's the indication, with stable maternal and fetal conditions, to RDS prophylaxis, and, staying good maternal/fetal conditions, waiting management until 34 weeks or delivery. With the diagnosis of HELLP Syndrome, first step is to stabilize maternal conditions and the to evaluate fetal conditions: in gestational age <24 weeks and >32 weeks and with fetal distress or maternal complications there's indication to delivery (before 34 weeks RDS prophylaxis)⁵⁻⁶. However, there are no clear guidelines addressing the optimal timing for delivery in women with mild preeclampsia between 34 and 36 weeks gestation (late-preterm gestation) who remain in stable condition⁷. Although is it believed that the majority of late-preterm deliveries in pregnancies with mild preeclampsia are due to maternal or fetal conditions warranting intervention, recent evidence

suggests that iatrogenic elective late-preterm delivery remains a part of obstetrical practice⁸. For instance, a recent study of 1,850 women with stable mild gestational hypertension showed that over one-quarter of patients (25.5%), without any maternal or fetal indications, had iatrogenic elective late-preterm deliveries⁹. There are a limited number of therapeutic options in the management of preeclampsia with known benefit to the fetus¹⁰. Antepartum management routinely involves administration of antenatal steroids in anticipation of preterm delivery. Antenatal administration of corticosteroids for as few as 12–24 hours before delivery has been shown to decrease morbidity and improve survival rates of infants born before 34 weeks' gestation¹¹. However, considering that the safety and efficacy of antenatal corticosteroids in the late-preterm infant remains unproven, additional studies are warranted¹². Magnesium sulfate, a commonly used medication for seizure prophylaxis in women with preeclampsia, has been shown to have a neuroprotective effect on the preterm infant. A recent meta-analysis of over 6000 infants showed that antenatal magnesium sulfate given to women at risk for preterm birth decreased the incidence of cerebral palsy (RR 0.68, 95% CI 0.54–0.87) and gross motor dysfunction (RR 0.61, 95% CI 0.44–0.85)¹³. Prospective, randomized controlled trials have shown that magnesium therapy is associated with a decreased incidence of cerebral palsy among survivors exposed to the medication between 24 and 31 weeks gestation¹⁴. About the risk of stillbirth, evidence suggests that beginning at approximately 36 weeks, the risk of intrauterine fetal demise increases substantially¹⁵. Severe preeclampsia represents significant risk factor for intrauterine fetal demise, with estimated stillbirth rate of 21 per 1000¹⁶. In the setting of severe preeclampsia the risk of fetal death outweighs the potential benefits of pregnancy prolongation. However, in cases of mild preeclampsia, the risk of fetal demise is over 50% less than pregnancies with severe preeclampsia (stillbirth rate of 9 per 1000)¹⁶. Despite a paucity of data to guide clinical decision making in pregnancies with mild preeclampsia, obstetricians are left to balance the small, but important risks of fetal demise, with the benefits of pregnancy prolongation and potential for continued in utero maturation, particularly in pregnancies less than 37 weeks gestation.

References:

- 1) Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
- 2) Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Health E-Stats*. Hyattsville, MD, 2006. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>. (accessed July 15, 2007).
- 3) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
- 4) Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:313-20.
- 5) Associazione Italiana Preeclampsia. Linee Guida per il management dell'ipertensione in gravidanza, 2007.
- 6) Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 2003, vol. 102, no. 1, pp. 181–192.
- 7) Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Seminars in Perinatology*, 2006, vol. 30, no. 1, pp. 16–19.
- 8) Laye MR, Dellinger EH. Timing of scheduled cesarean delivery in patients on a teaching versus private service: adherence to American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006, vol. 195, no. 2, pp. 577–582.
- 9) Barton JR, Barton LA, Istwan NB et al. Elective delivery at 34^{0/7} to 36^{6/7} weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, vol. 204, no. 1, pp. 44.e1–44.e5.
- 10) Backes CH, Markham K, Moorehead P et al. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *Journal of Pregnancy*, Volume 2011, Article ID 214365.
- 11) Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995, vol. 346, no. 8985, pp. 1271–1279.
- 12) L Jain and DC Eaton. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in Perinatology*, vol.30, no. 1, pp. 34–43, 2006.
- 13) LW Doyle, CA Crowther, P Middleton, S Marret, and D Rouse. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, Article ID CD004661, 2009.
- 14) DJ Rouse, DG Hirtz, E Thom et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 9, pp. 895–905, 2008.
- 15) MF MacDorman, ML Munson, and S Kirmeyer. Fetal and perinatal mortality, United States, 2004. *National Vital Statistics Reports*, vol. 56, no. 3, pp. 1–19, 2007.
- 16) LL Simpson. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology*, vol. 26, no. 1, pp. 42–50, 2002.

Clinical and laboratory monitoring in case of pPROM

Tullia Todros, Giovanna Oggè

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Torino, Italy

Preterm premature rupture of the membranes (pPROM) complicates about one third of preterm births, i.e 3% of all pregnancies, and it is a leading cause of perinatal mortality and maternal and neonatal morbidity.

Preterm PROM is the end result of several pathogenetic pathways, leading to the damage of type I collagen (the main supporting element of the chorio-amniotic membranes) as a final common step. A major role for subclinical intrauterine infections has been demonstrated in up to 50% of cases¹ while other mechanisms up-regulating the local inflammatory process, such as subchorionic hemorrhage², have also been advocated. Moreover, the importance of the genetic background is increasingly recognized³.

Accurate diagnosis is crucial for the management of suspected pPROM. The gold standard, that is instillation of indigo carmine solution into the amniotic cavity via amniocentesis and subsequent detection of the dye in the vagina, is an invasive procedure, and its routine use is limited. While history and physical examination allow the identification of the great majority of cases, additional tests have been introduced in the clinical practice in order to assess questionable presentations. The nitrazine test aims to identify the presence of amniotic fluid in the vagina based on its basic pH, but it is burdened by false positive and false negative results. Available bedside immunoassays detect the presence in vaginal swabs of glycoproteins that are highly abundant in the amniotic fluid compared to vaginal secretions and blood, such as insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)⁴ or placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1)⁵. As the majority of women with pPROM will deliver within 1 week, the most significant risks for the fetus derive from prematurity. Moreover 15-20% of cases are complicated with clinical chorioamnionitis and the incidence increases with decreasing gestational age, carrying additional maternal and neonatal risks. Furthermore, prolonged oligohydramnios subsequent to PROM before

24 weeks is associated with neonatal death due to pulmonary hypoplasia, fetal deformities, and a higher risk of clinical chorioamnionitis.

Initial maternal and fetal assessment includes evaluation of labor, fetal well-being and infections. Prolonged initial fetal monitoring can identify signs of umbilical compression due to oligohydramnios and diagnose early labor. Endocervical, vaginal and anal cultures should be performed. Ultrasound allows confirmation of gestational age, identification of fetal malformations, assessment of fetal growth and quantification of amniotic fluid. Severe oligohydramnios is associated with shorter latency from rupture to delivery⁶ and with intrauterine infection⁷.

Conservative management of pPROM remote from term is associated with significant pregnancy prolongation. However the value of tocolytic treatment after pPROM remains controversial, as prolongation of pregnancy might increase maternal and fetal exposition to intrauterine infection. Clinical trials comparing immediate delivery and expectant management are underpowered to detect differences in maternal and neonatal morbidity⁸.

Maternal antibiotic treatment is associated with delay in delivery and reduction in neonatal infection, need for surfactant treatment and need for oxygen therapy, but no significant change in perinatal mortality and infant outcomes at 7 years of age⁹.

The administration of antenatal corticosteroids to promote pulmonary maturity in patients with pPROM has been debated because of the possibility to increase the risk of neonatal infection. However, antenatal corticosteroids appear to reduce neonatal death and morbidity in case of pPROM before 32 weeks¹⁰. Steroid treatment is generally also recommended until 34 weeks in case of evidence of fetal lung immaturity, or in case the information is not available.

In conclusion, a gestational age-based approach should be adopted in the management of patients with pPROM. In patients presenting after 34 weeks the benefits of delivery clearly outweigh the risks. In pre-viable fetuses termination of pregnancy should be considered. When expectant management is adopted corticosteroids and antenatal antibiotics should be administered and tocolytics should be used to allow completion of the steroid course. Intensive fetal and maternal

surveillance should be directed to detect early signs of maternal and/or fetal infections which are indications to immediate delivery.

References:

- 1) DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;64:38-57.
- 2) Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191:1996-2001.
- 3) Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203:361.
- 4) Darj E, Lyrenas S. Insulin-like growth factor binding protein-1, a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998;77:295-97.
- 5) Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2007;109:634-40.
- 6) Silver RK, MacGregor SN, Hobart ED. Impact of residual amniotic fluid volume in patients receiving parenteral tocolysis after premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989;161:784-87.
- 7) Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh SY, Kim JC et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;184:459-62.
- 8) Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;CD004735.
- 9) Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;CD001058.
- 10) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; %19; 3: CD004454: CD004454.

La valutazione della maturità polmonare in caso di pPROM

Andrea Finco, Giuseppe Rizzo

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

L'incidenza di rottura prematura delle membrane (pPROM) varia tra il 6 e il 10%, di cui circa il 20% si verifica prima delle 37 settimane di gestazione¹. Altri studi stimano l'incidenza della pPROM intorno al 3% delle gravidanze ed è responsabile di un terzo dei parti prematuri². Negli Stati Uniti colpisce circa 120.000 donne ogni anno e, a causa delle infezioni, della compressione del cordone, del distacco di placenta e della prematurità cui espone, è associata a morbidità materna, fetale e neonatale.

La gestione più efficace si basa su un'accurata diagnosi e su una terapia specifica a seconda dell'epoca gestazionale in cui si presenta³. Le complicazioni perinatali, come facilmente intuibile, infatti, variano molto secondo l'epoca gestazionale in cui occorre l'evento, implicando, quindi, diversi approcci terapeutici. In particolare, pur non comportando benefici per la madre, un atteggiamento conservativo, essendo in grado di ridurre notevolmente i rischi legati alla prematurità, è importante per quei feti di epoche gestazionali a cavallo tra la fine del secondo trimestre di gravidanza e l'inizio del terzo⁴. Nella strategia conservativa la ratio di tale approccio viene supportata non solo dalla naturale maturazione polmonare grazie alla permanenza in utero del feto, accelerata, peraltro, già dalla stessa condizione di pPROM, ma anche dalla possibilità che il clinico ha di somministrare corticosteroidi, molecole in grado di accelerare la produzione del surfattante alveolare. La somministrazione di corticosteroidi, infatti, diminuisce la mortalità e morbidità perinatale in caso di pPROM. Una metanalisi ha dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi, confrontata con il non utilizzo, è in grado di ridurre la sindrome da distress respiratorio (RDS) (20 vs 35.4%), l'emorragia intraventricolare (7.5 vs 15.9%) e l'enterocolite necrotizzante (0.8 vs 4.6%) senza un aumento di rischi materni o infezioni fetali⁵.

Il NIH raccomanda, pertanto, l'utilizzo di corticosteroidi nelle gravidanze con pPROM da prima delle 30 settimane fino a 32.

Per ciò che attiene, in particolare, alla sindrome da distress respiratorio del neonato, essa è la settima causa di mortalità perinatale negli USA e può essere causata da una quantità insufficiente di surfattante alla nascita⁶. L'incidenza di RDS diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale con un rischio maggiore del 60% a 29 settimane, ma minore del 5% dalle 37 settimane⁷.

L'utilizzo dei corticosteroidi tra le 32 e le 34, però, è controverso e dovrebbe essere guidato dalla dimostrazione di una maturazione polmonare non ancora raggiunta⁸. Naturalmente, però, tale gestione va valutata calcolando il rapporto costi/benefici, evitando il verificarsi di prolasso di cordone, distacco di placenta, infezioni perinatali, espletamento del parto d'urgenza per monitoraggio fetale non rassicurante e morte fetale. Vi è, infatti, scarso consenso circa l'epoca gestazionale ottimale in cui reputare preferibile il parto piuttosto che prolungare la gravidanza. In linea teorica, l'atteggiamento più razionale imporrebbe un rapido espletamento del parto dal momento in cui i rischi del protrarsi della gravidanza diventano maggiori dei vantaggi sostenuti dall'attesa stessa. In questo contesto, quindi, diventa importante, e di immediata comprensione, il ruolo che svolge la conoscenza dello stato maturativo polmonare del feto, specie nell'intervallo compreso tra la 32esima e 34esima settimana di gestazione.

In tali situazioni entra in gioco l'amniocentesi rivelandosi uno strumento fondamentale per lo studio sia dei marcatori biochimici legati (direttamente o indirettamente) alla maturazione polmonare, sia allo stato infettivo del liquido amniotico. Sia uno studio retrospettivo di coorte, sia un trial randomizzato hanno supportato l'utilizzo dell'amniocentesi, nella scelta dei tempi del parto, in donne con pPROM^{9, 10}. Cotton et al. hanno pubblicato uno studio retrospettivo nel quale si confrontavano due gruppi di popolazioni, entrambe con pPROM tra 26 e 34 settimane, in cui uno veniva sottoposto allo studio del liquido amniotico per la valutazione della maturità polmonare fetale (FLM) e l'altro in cui tale sorveglianza non veniva attuata. Nel primo gruppo è stata ripetuta un'amniocentesi ogni settimana fino a quando non fosse dimostrata la maturità polmonare ovvero

un'infezione nel LA. Essi trovarono che il distress fetale, sulla base dei tracciati del monitoraggio fetale, era significativamente più frequente nel gruppo senza amniocentesi ($p < 0.05$) e la durata della degenza del neonato dopo la nascita era inferiore nel gruppo in cui era stato eseguito il monitoraggio con amniocentesi (media 8.5 gg, range 2-88 gg) rispetto quello in cui non è stato eseguito alcun prelievo di liquido amniotico (media 22 gg, range 2-110 gg; $p < 0.01$).

Nello specifico, l'amniocentesi permette di indagare lo stato produttivo del surfattante alveolare, studiando le concentrazioni di suoi componenti nel LA.

Il surfattante polmonare, infatti, è una complessa miscela di 5 fosfolipidi e 4 apoproteine^{11, 12}. Il ruolo fisiologico del composto è quello di prevenire il collassamento delle pareti alveolari al termine dell'espiazione, riducendo la tensione superficiale dell'ipofase del fluido alveolare¹³. In tal modo il surfattante previene, inoltre, l'essudazione di siero e linfa nello spazio aereo alveolare e, quindi, la formazione della malattia da membrane ialine (HMD) caratteristica della deficienza del composto¹⁴. Quest'ultimo è prodotto dalle cellule epiteliali alveolari di tipo II, inizialmente, a partire dalla 24 settimana circa, sotto forma di corpi lamellari (LBs)¹⁵ ed è secreto nelle vie aeree in via di sviluppo e, poi, nel liquido amniotico, solo dalla 32esima settimana, aumentando fino a 10 volte durante il terzo trimestre¹⁶, risultando, così, un buon analita da ricercare nel LA.

Si accenna anche all'attuale esistenza di altre tecniche di valutazione della maturazione fetale polmonare quali la Risonanza Magnetica Spettroscopica e il "refractive index-matched anomalous diffraction", che, sebbene promettenti non godono ancora di un'approvazione abbastanza estesa o dimostrano ancora dei limiti di validazione¹⁷.

Le metodiche di biochimica clinica che permettono lo studio della maturazione polmonare fetale, che vanno a ricercare componenti del surfattante, sono state sviluppate a partire dai primi anni '70.

Lo studio pubblicato da Gluck et al nel 1974¹⁸ ha, per primo, individuato una correlazione tra il rapporto di lecitina-sfingomielina (L/S ratio) e il surfattante alveolare. Da quel momento fino ad oggi sono stati migliaia i lavori scientifici che indagano sulle metodiche di valutazione di maturità polmonare.

La tecnica del L/S è nata dovendo affrontare alcune serie di problematiche quali:

- 1) la bassa specificità per l'assenza di RDS, circa il 50% (alto numero di falsi negativi) per i valori compresi tra 1.5/1 e 2.0/1^{19, 20}.
- 2) il rischio di letture alterate a causa della possibilità di presenza di contaminanti come sangue e meconio che contengono anch'essi altri tipi di fosfolipidi^{21, 22};
- 3) il limite derivante dal fatto che la metodica fosse stata validata su campioni provenienti da sacchi amniotici integri²³;
- 4) la non unanime interpretazione dei risultati, con dispute circa quale fosse il valore normale di riferimento indice di una completa maturità polmonare^{24, 25, 26, 27}.

Attualmente i test a disposizione per la valutazione della FLM si dividono in test biochimici (che misurano la concentrazione di componenti del surfattante nel LA) e test biofisici (per lo studio degli effetti tensioattivi dei fosfolipidi).

Tra i test più comunemente utilizzati si trovano, nel primo gruppo, il L/S ratio, e la misurazione di concentrazione del fosfatidilglicerolo (PG), nel secondo, la fluorescenza a luce polarizzata (TDx-FLM II), il conteggio dei corpi lamellari (Lammelar Body Count LMC) e meno utilizzati il "foam stability index" e la densità ottica a 650 nm del LA²⁸.

Schematicamente, esistono i seguenti test di laboratorio²⁹:

- 1) L/S ratio su cromatografia a strato sottile (TLC);
- 2) Foam stability;
- 3) PG tramite TLC;
- 4) PG tramite agglutinazione anticorpale;
- 5) Il rapporto surfattante-albumina (S/A) noto anche come TDx-FLM II;
- 6) LBC.

Tutti i test di maturità polmonare fetale, è importante far notare, non danno un risultato diretto sul rischio di RDS, ma, più correttamente, il valore ottenuto è legato al rischio di malattia da membrane ialine (HMD). La RDS, infatti, può riconoscere anche altre cause diverse dalla carenza di surfattante.

Peraltro è anche interessante soffermarsi sulla terminologia utilizzata nell'interpretazione dei risultati. Spesso si associa a positività e negatività di un test, i termini maturo e immaturo, ma, anche in questo caso è più corretto, al posto di immaturo, il termine *non*-maturo. I FMT, infatti, sono costruiti per valutare la maturità polmonare, non l'imaturità³⁰.

I vari studi comparativi tra le diverse tipologie di test non hanno dimostrato la superiorità di nessuna metodica rispetto alle altre ed ognuna richiede standard propri per la determinazione del rischio di RDS³¹.

Un confronto tra L/S e LBC in 833 neonati nati entro 72 ore dall'esecuzione del test (la prevalenza di RDS è stata del 12%) ha dimostrato una sensibilità analoga (81.8% e 88.9%, rispettivamente) e valori predittivi negativi simili (96.8% e 97.7)³².

Un altro confronto tra LBC e TDx-FLM II ha ribadito una sovrapposibilità delle tecniche in termini di sensibilità (92 e 83%, rispettivamente) e NPV (99 e 98%)³³.

Situazione analoga emersa da più di un confronto tra L/S e TDx-FLM II che hanno confermato un'alta sensibilità per RDS e un alto NPV (100% per entrambi i parametri in entrambe le metodiche)³⁴.

Uno studio multicentrico ha messo a confronto le caratteristiche del L/S ratio, della presenza di PG, di LBC e del TDx-FLM II. I valori di riferimento emersi sono stati 2.5 per il L/S, un PG > 0.5, un TDx-FLM II maggiore di 40 mg/g e un LBC > 30.000³⁵.

Visto l'elevato valore predittivo di un singolo risultato di un solo test, poche informazioni aggiuntive si ricaverrebbero dall'esecuzione di una batteria di test. Quando sono praticati più test, a volte capita di avere risultati discordanti, cosa che non sorprende visti i diversi analiti che ogni metodica misura e che possono comparire in momenti diversi nel processo di maturazione polmonare. Lewis et al.³⁶, però, hanno suggerito un algoritmo di esecuzione altamente vantaggioso in termini di costi-efficacia ricorrendo ai test LBC, L/S e PG (c.d. "profilo polmonare"). Tale iter prevede l'esecuzione di L/S e PG solo nel caso in cui il LBC sia risultato >8000/l e ≤ 32000/l riducendo, così, del 24% il ricorso ai secondi due. In tal modo il LBC è stato proposto come un test di screening per FLM economicamente vantaggioso.

Nello scenario probabile della futura (non ancora possibile stabilire esattamente quando) della scomparsa del test S/A (TDx-FLM II), attualmente il test più diffuso ed utilizzato, perché ritirato dal commercio dalla sua Azienda produttrice (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) il naturale sostituto per praticità ed economicità sembra individuarsi nel LBC³⁷.

Oltre ciò si è assistito anche ad un progressivo calo di richiesta di tutti i FMT, da parte dei clinici, in particolare tra il 1994 e il 1998, con un decremento di circa il 64% per poi assestarsi ad un plateau fino al 2004 (anno di pubblicazione del lavoro di McGinnis et al.³⁸) e mantenutosi più o meno stabile fino al 2008³⁹. Tale calo è stato giustificato in gran parte dal fatto che molti medici non hanno ritenuto necessario ricorrere ai FMT. Questo dato, probabilmente va interpretato in considerazione dei progressi della neonatologia, grazie alla quale feti di età gestazionali sempre più estreme riescono ad essere trattati con successo dopo la nascita. Di conseguenza, il numero dei feti che per nascere necessita di un accurato profilo polmonare può essersi ridotto.

Nel caso di pPROM, inoltre, si presentano alcuni fattori confondenti e degli ostacoli all'esecuzione dei FMT.

Uno di questi è rappresentato dalla relativa frequenza di scarso liquido amniotico che rende più difficoltoso il prelievo transaddominale. Per questa ragione si sono pensate delle tecniche alternative, specie andando a valutare il LA presente in vagina. Il campionamento non invasivo dalla vagina dopo inserimento di speculum rappresenta una valida alternativa⁴⁰, seppur gravata da una sensibilità (42%) e NPV inferiori (36%) al campionamento da amniocentesi, avendo dimostrato, comunque, una alta specificità (100%) e alto PPV (100%) in uno studio che ha confrontato la potenza sui due campioni del test TDx-FLM II⁴¹.

La possibilità di raccogliere il LA con una siringa, previa applicazione di speculum, però, non sempre risulta possibile. Per tale ragione sono state proposte altre alternative quali un pouch vaginale (un "astuccio" di derivazione da un contraccettivo) ipotizzato da O'Brien⁴².

Un'altra alternativa viene da un recente lavoro di Gleaton et al. che ha pensato di raccogliere il liquido amniotico presente nelle donne

con pPROM tramite una garza di 4x4 cm e si è dimostrata in grado di permettere un collezionamento di materiale in quantità e qualità sufficienti per l'esecuzione di due test (PG e TDx-FLM II)⁴³.

Nella valutazione della validità dei FMT in caso di pPROM (ma non solo, eg diabete, isoimmunizzazione Rh ecc.) si trova, poi, un ulteriore ostacolo, essendo stata riconosciuta come una condizione in grado di alterare la FLM⁴⁴ e rischiando, così, di dare molti più falsi non-maturi dell'atteso all'esecuzione di un FMT.

In particolare, la pPROM sembrerebbe capace di accelerare la maturazione dei polmoni dei feti in modo sensibile già a partire dalle 29 settimane⁴⁵ di EG tanto da indurre Berkowitz et al.⁴⁶ a suggerire che una rottura di membrane, di almeno 16 ore, in feti di almeno 31 settimane, sia in grado di determinare una maturazione polmonare sufficiente grazie al solo stress fetale provocato.

Adirittura Harper and Lorentz sono arrivati a concludere che, in caso di gravidanze complicate da pPROM, solo l'epoca gestazionale al momento del parto e la durata della sua insistenza sono in grado di predire il rischio di RDS e non il L/S⁴⁷.

Un altro gruppo di ricerca, di How et al., ha ipotizzato che più vicino è il risultato del L/S al valore indice di maturità polmonare, più rapido è il suo raggiungimento nelle pPROM, indirizzando, già nel giro di 24-48 ore, verso l'espletamento del parto (partendo da un valore di 2)⁴⁸.

Nella valutazione del risultato di un test quale il L/S si deve anche tenere bene in considerazione l'eventuale somministrazione di corticosteroidi in grado di modificarne i risultati rendendo, quindi, necessaria una analisi attenta dei possibili fattori confondenti, tenendo presente l'epoca gestazionale e il tempo trascorso tra il primo FMT, la terapia e il controllo.

Consapevoli degli strumenti (e dei loro limiti) in possesso del clinico, resta, comunque la valutazione sull'opportunità o meno di ricorrere a tali metodiche e come comportarsi in conseguenza dei risultati ottenuti.

Il lavoro pubblicato sul BJOG nel 2005⁴⁹ ricorda come se il test indica maturità polmonare si deve considerare il parto. Se non è disponibile il LA o l'esecuzione di un test (FMT) ovvero è risultato negativo per maturità polmonare, deve essere offerto un atteggiamento

conservativo con somministrazione di antibiotici e corticosteroidi. Il parto è considerato dopo l'ottenimento dei benefici dei corticosteroidi ovvero nei casi in cui il FMT indica un'infezione del LA. Peraltro non sembrerebbe esserci nessun ruolo per l'approccio conservativo nelle gravidanze con pPROM superate le 34 settimane di gestazione. Numerosi studi, infatti hanno confrontato la gestione di attesa con l'induzione del parto e hanno trovato aumentati rischi di corionamniotiti, infezioni neonatali e prolungate degenze nelle gravidanze appartenenti al primo gruppo^{50, 51, 52}.

Il Practice Bulletin n° 97 dell'ACOG suggerisce che nel caso il risultato del primo test indichi una non maturità polmonare siano le circostanze individuali a dover guidare il processo gestionale. I rischi di un esito materno o fetale inaspettato nel caso dovesse proseguire la gravidanza e i risultati dei test possono essere molto utili in tali situazioni. Con un risultato indeterminato il medico deve includere necessariamente l'epoca gestazionale in cui si trova il feto per la stima del rischio di RDS. Per risultati cosiddetti borderline di L/S (1.8-1.9), il rischio di morbilità e mortalità neonatale nel caso di un parto entro le 72 ore dall'esecuzione del test sembrerebbe significativo⁵³ (contraddicendo, però quanto rilevato da How et al.).

Non esiste consenso, inoltre, se ripetere o no il test o, eventualmente, quando proporre un secondo controllo sia nel caso in cui il primo sia risultato negativo, sia nel caso in cui sia risultato indeterminato. In uno studio condotto eseguendo il TDx-FLM II due volte in un gruppo di 85 donne (tra le 31 e le 38 settimane) ha dimostrato che al crescere dell'epoca gestazionale vi è un costante incremento dei risultati del test di 14.4 9.9 mg/g (95% CI, 12.3-16.5) a settimana⁵⁴. Il dato può fornire una guida sull'opportunità o no di ripetere il test e quando prenderla in considerazione.

Ciò che emerge dalle pubblicazioni presenti in letteratura è l'opinione per cui non è consigliata l'esecuzione di alcun FMT prima di 32 settimane e dopo le 39 settimane (non parlando neanche più di *preterm*PROM).

Di fatto, quindi, il ruolo dei FMT nelle pazienti con pPROM varia ed è fortemente legato alla filosofia generale ispiratrice della gestione di quel determinato paziente. Come principio generale riguardo il parto immediato i benefici del prolungamento della

gravidanza aumentano con l'avanzare dell'epoca gestazionale. Il momento in cui si stabilisce che il rischio dell'attesa supera i suoi benefici è variabile e discutibile. In una gestione estrema di attesa il comportamento conservativo non viene abbandonato fino alla 37 settimana a meno di sopraggiunte infezioni, monitoraggi non rassicuranti o altre indicazioni fetali o materne. In questo tipo di approccio i FMT giocano un piccolo ruolo, se lo giocano. All'altro estremo della gestione i rischi legati all'attesa sono visti molto maggiori di quelli legati alla prematurità e, trascorso il tempo minimo sufficiente dalla somministrazione dei corticosteroidi, si procede con il parto. Anche in questo scenario, i FMT non rivestono alcun ruolo. Tra questi due estremi gestionali si colloca una gestione che individualizza il trattamento più adeguato sulla base della considerazione di più fattori tra cui l'età gestazionale, la posizione fetale, il rischio o l'evidenza di un'infezione materna o fetale, monitoraggi del benessere fetale, il volume del liquido amniotico, la presenza o meno di travaglio e i risultati dei FMT.

Bibliografia:

- 1) Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1993;48: 576-83.
- 2) Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet. Gynecol.*, 2003;101:178 – 193.
- 3) Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An Evidence-Based Approach to the Evaluation and Treatment of Premature Rupture of Membranes: Part I. *Obstet. Gynecol. Survey* 2004; 59:669-77.
- 4) Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An Evidence-Based Approach to the Evaluation and Treatment of Premature Rupture of Membranes: Part II. *Obstet. Gynecol. Survey* 2004; 59:678-89.
- 5) Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;184:131-9.
- 6) Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2008;56:1–120.
- 7) Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clin. Biochem.* 2006;39:1–10.
- 8) Vidaeff AC, Doyle NM, Gilstrap LC III. Antenatal corticosteroids for fetal maturation in women at risk for preterm delivery. *Clin. Perinatol.* 2003;30:825-40,vii.
- 9) Cotton DB, Gonik B, Bottoms SF. Conservative versus aggressive management of preterm rupture of membranes. A randomized trial of amniocentesis. *Am. J. Perinatol.* 1984;1: 322–324. (Level I)
- 10) Cotton DB, Hill LM, Strassner HT, et al. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet. Gynecol* 1984;63:38–43. (Level II-3)
- 11) Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim. Biophys. Acta* 1998;1408(2–3):90–108.
- 12) Daniels CB, Lopatko OV, Orgeig S. Evolution of surface activity related functions of vertebrate pulmonary surfactant. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998;25(9):716–21.
- 13) Notter RH, Finkelstein JN. Pulmonary surfactant: an interdisciplinary approach. *J. Appl. Physiol.* 1984;57(6):1613–24.

- 14) Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1074–5.
- 15) Duck-Chong CG, Gupta JM, Storey GN, Houghton CR. Lamellar body phospholipid content of amniotic fluid and L/S ratio compared in assessing fetal lung maturity. *Clin. Chem.* 1980;26(6):766–9.
- 16) Neerhof MG, Dohnal JC, Ashwood ER, Lee IS, Anceschi MM. Lamellar body counts: a consensus on protocol. *Obstet. Gynecol.* 2001;97(2):318–20.
- 17) Kim D, Vahidi K, Caughey AB, Coakley FV, Vigneron DB, Kurhanewicz J, Mow B, Joe BN. In Vivo 1H Magnetic Resonance Spectroscopy of Amniotic Fluid and Fetal Lung at 1.5 T: Technical Challenges. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008;28:1033–1038.
- 18) Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;115(4):539–46.
- 19) Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973;115(4):539–46.
- 20) GluckL, Kulovich MV, Borer RC Jr, Keidel WN. The interpretation and significance of the lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974;120(1):142–55.
- 21) Cotton DB, Spillman T, Bretauiere JP. Effect of blood contamination on lecithin to sphingomyelin ratio in amniotic fluid by different detection methods. *Clin. Chim. Acta* 1984;137(3):299–304.
- 22) Krieglsteiner HP, Lohninger A, Riedl R, el Kalak H, Kaiser E. The assessment of foetal lung maturity by chemical analysis of amniotic fluid. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1986;24(10):705–17.
- 23) Phillippe M, Acker D, Torday J, Schiff I, Frigoletto FD. The effects of vaginal contamination on two pulmonary phospholipid assays. *J. Reprod. Med.* 1982;27(5): 283–6.
- 24) Olson EB Jr, Graven SN, Zachman RD. Amniotic fluid lecithin to sphingomyelin ration of 3.5 and fetal pulmonary maturity. *Pediatr. Res.* 1975;9(2):65–9.
- 25) Herbert WN, Tyson J, Jimenez JM. Severity of respiratory distress syndrome with low lecithin: sphingomyelin ratio. *Obstet. Gynecol.* 1981;57(4):426–30.
- 26) Duhring JL, Thompson SA. Amniotic fluid phospholipid analysis in normal and complicated pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975;121(2):218–20.
- 27) Worthington D, Smith BT. The site of amniocentesis and the lecithin-sphingomyelin ratio. *Obstet. Gynecol.* 1978;52(5):552–4.
- 28) ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet. Gynecol.* 2008 Sep;112(3):717-26.
- 29) Grenache DG, Wilson AR, Gross GA, Gronowski AM. Clinical and laboratory trends in fetal lung maturity testing. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1746–9.
- 30) Spinnato JA II. Maturity testing with perterm premature rupture of the membranes. *Clin. Perinatol.* 2001;28(4):819–36.
- 31) ACOG Practice Bulletin No. 97: Fetal lung maturity. *Obstet. Gynecol.* 2008 Sep;112(3):717-26.

- 32) Neerhof MG, Haney EI, Silver RK, Ashwood ER, Lee IS, Piazze JJ. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet. Gynecol.* 2001;97:305–9. (Level II-3)
- 33) Haymond S, Luzzi VI, Parvin CA, Gronowski AM. A direct comparison between lamellar body counts and fluorescent polarization methods for predicting respiratory distress syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006;126:894–9. (Level II-3)
- 34) Winn-McMillan T, Karon BS. Comparison of the TDx- FLM II and lecithin to sphingomyelin ratio assays in predicting fetal lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193:778–82. (Level II-3)
- 35) Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E, et al. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193:1680–4. (Level II-3)
- 36) Lewis PS, Lauria MR, Dzieczkowski J, Utter GO, Dombrowski MP. Amniotic fluid lamellar body count: cost-effective screening for fetal lung maturity. *Obstet. Gynecol.* 1999;93(3):387–91.
- 37) Grenache DG, Wilson AR, Gross GA, Gronowski AM. Clinical and laboratory trends in fetal lung maturity testing. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1746–9.
- 38) McGinnis KT, Brown JA, Morrison JC. Changing patterns of fetal lung maturity testing. *J. Perinatol.* 2008;28:20–3.
- 39) Grenache DG, Wilson AR, Gross GA, Gronowski AM. Clinical and laboratory trends in fetal lung maturity testing. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1746–9.
- 40) Edwards RK, Duff P, Ross KC. Amniotic fluid indices of fetal pulmonary maturity with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2000;96:102–5. (Level II-3)
- 41) Cleary-Goldman J, Connolly T, Chelmow D, Malone F. Accuracy of the TDx-FLM assay of amniotic fluid: a comparison of vaginal pool samples with amniocentesis. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:374–7. (Level II-3)
- 42) O’Brien JM, Mercer BM, Sibai BM. The use of a modified vaginal pouch for the diagnosis and management of premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172:1565-6.
- 43) Gleaton KD, White JC, Koklanaris N, MD A novel method for collecting vaginal pool for fetal lung maturity studies. *A.J.O.G.* 2009; 201:408.e1-4.
- 44) Spinnato JA II. Maturity testing with perterm premature rupture of the membranes. *Clin. Perinatol.* 2001;28(4):819–36.
- 45) How H, Cook C, Cook V, Ralston KK, Greenwell ER, Goldsmith LJ, et al. The pattern of change in the lecithin/sphingomyelin ratio in patients with preterm premature rupture of membranes: an observational study. *J. Perinatol.* 2002;22(1):21–5.
- 46) Berkowitz RL, Kantor R, Beck GJ, Warshaw JB. The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. An update and plan of management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978;131(5):503–8.
- 47) Harper M, Lorentz W: Immature lecithin/sphingomyelin ratios and neonatal respiratory course. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168:495–498, 1993.

- 48) How H, Cook C, Cook V, et al: The pattern of change in the lecithin/sphingomyelin ratio in patients with preterm premature rupture of membranes: An observational study. *Am. J. Perinatol.* 2002;22:21-5.
- 49) Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112(s1):32-37.
- 50) Naef III RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998;178:126 – 130.
- 51) Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;169:775 – 782.
- 52) Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30 – 34 weeks' gestation. *Obstet. Gynecol.* 1995;86:875 – 879.
- 53) Burkhart AE, Towers CV, Rumney PJ, Lewis DF. Neonatal outcome when delivery follows a borderline immature lecithin to sphingomyelin ratio. *J. Perinatol.* 2000;20:157–60. (Level III)
- 54) Bildirici I, Moga CN, Gronowski AM, Sadovsky Y. The mean weekly increment of amniotic fluid TDx-FLM II ratio is constant during the latter part of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;193:1685–90. (Level III)

Ethical Challenges of Prematurity

Frank A. Chervenak, MD, Laurence B. McCullough, PhD
Weill Cornell Medical College, New York, New York, USA
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

In the past several decades important advances have occurred in the treatment of the fetus as a patient, with the goal of optimizing clinical outcomes. As a consequence, the ability to intervene and to improve outcomes of preterm deliveries has increased. Along with these significant clinical changes have come ethical challenges. Responsible clinical management of preterm birth should be based on the best available evidence. Responsible clinical management should also be based on the identification and management of the ethical issues that arise in preterm birth. In this presentation, we begin with definitions of ethics and medical ethics and then identify two relevant clinical ethical principles, beneficence and respect for autonomy. Using these ethical principles, we set out the ethical concept of the fetus as a patient. We then identify its clinical implications for the responsible management of preterm birth.

The clinical management of preterm delivery can either be aggressive or non-aggressive. By aggressive obstetric management, we mean optimizing perinatal outcome by utilizing effective antepartum and intrapartum diagnostic and therapeutic modalities, such as administration of steroids, fetal monitoring, ultrasound surveillance, cesarean delivery, and delivery in a tertiary center. By non-aggressive obstetric management, we mean that these modalities are not used and indications for clinical interventions are maternal. The ethical concept of the fetus as a patient has implications for when non-aggressive obstetric management is ethically justified.

Before viability, the fetus is a patient solely as a function of the pregnant woman's autonomous decision to confer this status. Before viability, she is also free to withhold this status or withdraw it after having earlier conferred it, especially in the context of an acute complication of pregnancy such as imminent preterm birth. The ethical implication for preterm delivery of a previable fetus is that there are two options. The first is feticide followed by non-aggressive

obstetric management, which is ethically permissible because the moral status of being a patient has been withdrawn. The other option is non-aggressive obstetric management without feticide. In explaining this option, the physician should make it clear that death cannot be guaranteed. These women should therefore be informed that, in the case of a live birth, neonatology justifiably may require intervention long enough to assess the newborn and make decisions about the appropriateness of resuscitation and transfer to the NICU and that these could indeed occur. For this second option, a request for cesarean delivery should not be accepted, because it only subjects the pregnant women to clinical risk without altering the outcome for the previsible fetus.

After viability, aggressive obstetric management should be the rule in managing preterm delivery. However, non-aggressive obstetric management and feticide are ethically justified depending on the presence and severity of fetal anomalies. In all cases, the pregnant woman should be provided with a clear account of the nature and prognosis of the fetus' anomaly. The physician should make a reasonable effort to ensure that she understands this information, in the context of maximal psychosocial support from her spouse or partner, family members, and others, as she selects.

Non-aggressive obstetric management of a viable fetus is ethically justified when (1) there is a very high probability, but sometimes less than complete certainty, about the diagnosis of a fetal anomaly and, (2) there is a very high probability of death or irreversible deficit of cognitive developmental capacity as an outcome of the anomaly diagnosed. In such circumstances, feticide may be considered to avoid severe morbidity in a dying neonatal patient.

The informed consent process when these two criteria are met justifiably focuses exclusively on beneficence-based and autonomy-based obligations to the pregnant patient. The physician should explain that clinical management recommendations will be based on protecting the pregnant woman's health. In particular, cesarean delivery will not be offered for fetal distress or other fetal indications. In addition, the physician, in coordination with neonatology, should recommend against resuscitation and transfer of a liveborn infant to

the NICU. In the case of live birth when these two criteria are met, only palliative care should be provided.

Some women will want to have the opportunity to have their child born alive, to help with their grieving process. In such a setting, cesarean delivery may be considered for maternal psychosocial indications, rather than fetal indications, followed by palliative care of the live born neonate. Obviously, neonatology should be included in preparing this plan of management.

Ethics is an essential component of the clinical management of preterm delivery. This is because the responsible management of preterm delivery requires attention to ethical issues concerning the justification of non-aggressive obstetric management and feticide. Utilizing the clinical ethical concept of the fetus as a patient, we have defined ethically justified clinical criteria that can be used to support non-aggressive obstetric management of preterm delivery and feticide in limited circumstances and their implications for the informed consent process.

Scelta modalità del parto e problematiche del secondamento

Giuseppe Cali

U.O. Ginecologia e Ostetricia, ARNAS CIVICO, Palermo

Negli ultimi anni nell'intento di ridurre al minimo ogni possibile traumatismo e di evitare travagli e periodi espulsivi prolungati, si è sempre più diffusa l'abitudine di praticare il taglio cesareo in caso di parto pretermine. Nel Regno Unito la percentuale di tagli cesarei alla 28-32 settimana è infatti del 70% e del 25% prima della 28 settimana (1). In realtà l'assenza attuale di evidenze scientifiche non consente di elaborare raccomandazioni su quale sia il miglior tipo di assistenza al parto (2), tuttavia l'atteggiamento più adeguato sembra essere quello di effettuare un completo ed esaustivo counselling multidisciplinare con la coppia (tempi e modalità del parto, modalità di assistenza perinatale e prognosi neonatale), e di condividere la condotta più consona ad ogni specifica situazione. Sarebbe auspicabile da parte di Centri dotati di UTIN poter fornire delle statistiche locali sulla sopravvivenza e morbilità neonatale utilizzabili nel counseling con la coppia.

Le variabili di cui tener conto nel management sono:

- possibili complicanze a breve e lungo termine del neonato prematuro
- epoca gestazionale e relativi tassi di sopravvivenza (meglio ancora se locali)
- eziologia del PPT (spontaneo o iatrogeno)
- presentazione del feto
- morbilità materna a breve e lungo termine relativa al tipo di parto
- anamnesi ostetrica della paziente
- reperto cervicale al momento del travaglio
- combinazione di più fattori

Un aspetto talvolta trascurato nel counselling riguarda la morbilità materna a breve e lungo termine relativa al tipo di parto ed in particolare correlata con il TC.

Quando il parto pretermine avviene tramite taglio cesareo, il mancato o ridotto sviluppo del segmento uterino inferiore può rendere difficile, se non impossibile, una atraumatica estrazione del feto,

specie in presentazione non cefalica; ciò è più frequente in condizioni di emergenza e quanto più precoce è l'epoca gestazionale. In alcuni casi è necessario ricorrere ad una incisione longitudinale bassa (sull'istmo) o classica (su tutta la parete anteriore) o trasversa sul corpo o a "T invertita" o a "J" (3). Queste tecniche sono associate a una maggiore incidenza di complicanze materne, quali emorragie, emotrasfusioni, infezioni puerperali e isterectomie, se confrontate col TC tipico.

La morbilità materna a lungo termine è rappresentata fondamentalmente dal rischio di deiscenza della cicatrice isterotomica in gravidanze successive; essa è stimata tra il 4-9% in caso di pregressa isterotomia longitudinale classica, 4-9% per la "T invertita", 1-7% per quella longitudinale bassa e 0,2-1,5% per quella trasversale su segmento uterino inferiore. Per tale motivo le Linee Guida ACOG suggeriscono la prova di travaglio di parto solo dopo pregresso taglio cesareo con incisione traversa sul segmento uterino inferiore.

In caso di pregresso TC (trasversale su SUI) e travaglio pretermine spontaneo il rischio di rottura d'utero è più basso che a termine di gravidanza ma in questi casi va attuata una particolare valutazione della inserzione placentare. Infatti un TC nella prima gravidanza aumenta il rischio di placenta previa nella seconda gravidanza (4). Una placenta previa anteriore con una storia di pregresso TC eseguito fuori travaglio è più a rischio di accretismo placentare rispetto ai casi in cui il pregresso TC è stato effettuato in travaglio (5). Il rischio di accretismo placentare e di isterectomia post partum è correlato ad un pregresso TC ed aumenta all'aumentare del numero di pregressi TC (5). In caso di pregresso TC e placenta previa sospetta accreta il parto pretermine iatrogeno pianificato alla 34 settimana rispetto che a 35,36, 37, 38, 39 settimana si associa ad una minore incidenza di morbilità emorragica materna senza un ulteriore aumento della morbilità neonatale (16,17).

La placenta accreta è la conseguenza della patologica penetrazione dei villi coriali che superando lo strato basale della placenta infiltrano il miometrio. L'incidenza dell'accetismo placentare è variabilmente riportata in letteratura, soprattutto in relazione alla popolazione ostetrica presa in esame. In caso di placenta

previa è del 9,3%; i pregressi TC e l'età materna > 35anni sono considerati fattori di rischio indipendenti per accretismo placentare.

L'impianto della placenta su pregressa cicatrice isterotomica costituisce, invero, il più importante amplificatore del rischio per anomalo impianto della placenta (7) e l'aumento dei tagli cesarei è il comune denominatore di tale evento. La placenta inserita in sede anomala è responsabile del 50-65% delle isterectomie per causa ostetrica; nel 66% di questi casi all'anamnesi vi è almeno 1 pregresso Taglio Cesareo (8). Il rapporto confidenziale sulla mortalità materna ha evidenziato che il 72% delle morti materne associate a placenta previa negli anni 1991-1999 in Inghilterra, si è verificato in donne con almeno 1 pregresso taglio cesareo (9). In Letteratura sono segnalati casi di placenta accreta nel primo trimestre (10,11,12,13,14,15), in cui un'accurata valutazione ecografica potrebbe consentire una diagnosi di sospetto precoce con management tempestivo e conservativo. In considerazione di un probabile aumento della sua incidenza, tenendo conto che ad oggi sono attesi anche 2 casi/1.000 parti (18), si impone la necessità di individuare dei criteri di selezione, diagnosi e management dei casi a rischio, da divulgare nei Punti Nascita. L'attuale scenario, invece, è che viene posta diagnosi di accretismo placentare dopo il parto, al momento del secondamento (per lo più in corso di taglio cesareo), con outcome materno sfavorevole: i tentativi di rimozione della placenta possono determinare gravi emorragie, non vi è disponibilità di quantità di sangue adeguate né di equipe chirurgica adeguata; in caso di mancata diagnosi non si dispone inoltre di un consenso informato della paziente. Ne deriva la necessità di una diagnostica prenatale; purtroppo sono ancora da definire le metodiche di imaging da utilizzare, i criteri diagnostici e la loro accuratezza diagnostica. In Letteratura sono stati recentemente pubblicati studi eseguiti con la metodica ultrasonografica 3D, che potrebbero rappresentare una nuova prospettiva (19).

La diagnosi precoce di accretismo placentare consentirebbe di migliorare l'outcome materno e di porre in atto procedure terapeutiche conservative.

Bibliografia:

- 1) Thomas J, Paranjothy S. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Clinical Effectiveness Support Unit. National Sentinel Caesarean Section Audit Report. London: RCOG Press, 2001. [www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/nscs_audit.pdf].
- 2) Grant A e coll. Elective cesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. Cochrane Database Syst. Rev., 2001; (2): CD000078. Livello I (ACOG I).
- 3) Dodd J e coll. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. Cochrane Database Syst. Rev., 2008 Jul 16; (3): CD004732. Livello I (ACOG I).
- 4) Q Yang, SW Wen, L Oppenheimer, XK Chen, D Black, J Gao, MC Walker. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. BJOG 2007;114:609-613.
- 5) EZ Zimmer*, R Bardin*, A Tamir† and M Bronshtein*. Sonographic imaging of cervical scars after Cesarean section. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2004; 23: 594-598.
- 6) Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, et al. Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries. Obstet. Gynecol. 2007;110:1249-55.
- 7) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accrete. Am. J. Obstet. Gynecol. 177: 210-14; 1997.

- 8) Baughman WC, Corteville JE, Shah RR. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging. *Radiographics* 28:1905-1916; 2008.
- 9) Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accrete: a review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 26, n1, 89-96; 2005.
- 10) Comstock CH, Lee W, Vettraino IM, et al. The early sonographic appearance of placenta accrete. *J. Ultras. Med.* 22(1): 19-23; 2003.
- 11) Esamns A, Gerris J, Corthout E et al. Placenta percreta causing rupture of an unscarred uterus at the end of the first trimester of pregnancy: case report. *Hum. Reprod.* 19(10); 2401-3; 2004.
- 12) Chen YJ, Wang PH, Liu WM, et al.: Placenta accrete diagnosed at 9 weeks' gestation. *Utras. In Obstet. Gynecol.* 19(6): 620;2002.
- 13) Yang JI, Kim HY, Kim HS, et a. Diagnosis in the first trimester of placenta accrete with previous caesarean section. *Ultras. Obstet. Gynecol* 34 (1):116-8; 2009.
- 14) Moretti FM, Fung K, Alali W, e t al. Diagnosis of placenta accreta in early pregnancy: case report and review of literature. *Ultras. In Obstet. Gynecol.* 36 (suppl.1):168-305; 2010.
- 15) Cali G, L Ferraro. Cervical pregnancy complicated by placenta accrete in the first trimester. 9th World Congress of Perinatal Medicine 2009 *Journal of Perinatal Medicine* Vol37 (2009) N 1.
- 16) Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accrete. *Obstet. Gynecol.* 2010 Oct.;116(4):835-42.
- 17) Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, Moore TR, Resnik R. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet. Gynecol.* 2010 Jan.;115(1):65-9.
- 18) I Wlodarz-Ulman, K. Nowosielski, R. Poreba, A. Poreba.: Placenta praevia increta with cesarean section scar invasion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 107S2 (2009) S413–S729. XIX World Congress of Gynecology and Obstetrics – Cape Town October 2009.
- 19) JC Shih*, JM Palacios Jaraquemada†, YN Su*, MK Shyu*, CH Lin*, SY Lin*, and CN Lee*. Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; **33**: 193–203.
- 20) Linee Guida AOGOI Parto pretermine. EDITEAM 2009.

Perinatal monitoring: fetal wellbeing identification

Asim Kurjak, Milan Stanojević, Maja Predojević
Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "Sveti Duh", Medical School, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Fetal behavior refers to the fetal activities observed or recorded with ultrasonographic equipment (1). Behavior can be spontaneous, generated by the fetus itself, or elicited in response to external stimulus such as vibroacoustic stimulation. Analysis of the fetal dynamics in comparison with morphological studies has led to the conclusion that fetal behavioral patterns directly reflect developmental and maturational processes of the fetal central nervous system (CNS) (2). In addition, there is a carryover effect of movements from prenatal to postnatal life. There were no movements observed in fetal life that were not present in neonatal life. Furthermore, prenatal-neonatal continuity exists even in subtle, fine movements such as facial mimics (3). Altered quality of fetal movements might reveal the structural or functional impairment of the fetal central nervous system. Improvement of four dimensional (4D) technology enabled introduction of Kurjak Antenatal Neurological Test (KANET), scoring test for the assessment of the fetal behavior (4). Our preliminary results have confirmed the usefulness of this test in fetal behavior assessment. The KANET test has potential to detect and discriminate normal from borderline and abnormal fetal behavior in normal and in high-risk pregnancies, which means that it could become a valuable diagnostic tool for fetal neurological assessment (4-10). Over 100 fetuses from pregnancies with threatened preterm labor have been studied using KANET in our multicentric program. Recently study with the largest number of fetuses (620 fetuses) where prenatal KANET test has been applied was published (7). Among the fetuses with abnormal KANET score, most frequently presented were fetuses from the threatened preterm delivery group (7). Preterm labor accounts for 75% of perinatal mortality and over 50% of perinatal morbidity. Although preterm survives, they are at increased risk of neurodevelopmental impairment (11). It has been shown that fetal behavior differs in preterm than term infants (12). Further, fetal

behavior differs in neurologically compromised compared to normal fetuses (13). There are developmental differences between fetuses threatening to deliver early and other high risk fetuses (14). Preterm infants are at higher risk for cerebral palsy due to prematurity, intrauterine growth restriction, infection or multiple pregnancy. Pediatricians know that they need to wait until the age of 6 months postnatally to diagnose a severe CP and at least 24 months or even longer for a minor non-disabling CP. KANET test and behavioral assessment give new hope in the attempt of early diagnosis of cerebral palsy and provide identification of fetuses at neurological risk from pregnancies with threatened preterm labor.

References:

- 1) Nijhuis JG. Neurobehavioral Development of the fetal brain. In: Nijhuis JG (Ed). *Fetal Behaviour: Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford University Press, Oxford 1992, pp 489.
- 2) Nijhuis JG. Fetal behavior. *Neurobiol. Aging* 2003;24,41-46.
- 3) Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W. et al. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life – a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J. Perinat. Med.* 2004; 32, 346-53.
- 4) Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J. Perinat. Med.* 2008;36, 73-81.
- 5) Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, Shaddad AN, Ahmed B, Kavak ZN, Miskovic B, et al. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior--multicentric study in high-risk pregnancies. *J. Perinat. Med.* 2010;38, 77-82.

- 6) Mišković B, Vasilj O, Stanojević M, Ivanković D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high-risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2010;23(12):1461-7.
- 7) Talić A, Kurjak A, Ahmed B, Stanojević M, Predojević M, Salihagić Kadić A, Di Renzo GC. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high-risk pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2010 [Epub ahead of print].
- 8) Predojević M, Stanojević M, Vasilj O, Kadić AS. Prenatal and postnatal neurological evaluation of a fetus and newborn from pregnancy complicated with IUGR and fetal hypoxemia. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2011;24(5):764-7.
- 9) Kurjak A, Ahmed B, Abo-Yaguab S, Younis M, Saleh H, Shaddad AN, Vasilj O, Al Bahar AJ, Mišković B. An Attempt to Introduce Neurological Test for Fetus-based on 3D and 4D Sonography. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;2, 29-44.
- 10) Kurjak A, Tikvica Luetic A, Stanojević M, Talić A, Zalud I, Al-Noobi M, Perva S, Abushama M, Tomasovic S, Zaputovic S, Honemeyer U. Further Experience in the Clinical Assessment of Fetal Neurobehavior. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010, 4, 59-71.
- 11) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan. 5;371(9606):75-84.
- 12) Kisilevsky BS et al. Differential maturation of fetal responses to vibroacoustic stimulation in a high risk population. *Devel Sci* 1999;2:234-245.
- 13) Horimoto N, Koyanagi T, Maeda H, Satoh S, Takashima T, Minami T, Nakano H. Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch. Dis. Child.* 1993 Jul;69(1 Spec No):3-8.
- 14) Kisilevsky BS, Hains SM. Comparison of fetal behavior in low- and high-risk pregnancies. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2005 Jan.-Feb.;24(1):1-20.

Fetal neuroinflammation, neurologic injury and nanotechnology to prevent cerebral palsy

Roberto Romero

Chief, Perinatology Research Branch, Program Director for Perinatal Research and Obstetrics, Intramural Division, NICHD, NIH, DHHS, Detroit, USA

Preterm birth is the leading cause of cerebral palsy. Although this motor disorder was traditionally attributed to ischemia and hypoxia, a growing body of evidence indicates that intrauterine infection and fetal inflammation are risk factors for the subsequent development of cerebral palsy, with and without cognitive impairment.

Intrauterine infection, intra-amniotic inflammation, histologic chorioamnionitis and funisitis are risk factors for the subsequent development of cerebral palsy. The mechanism of injury involves microbial products that activate microglia (the macrophage of the central nervous system), the production of pro-inflammatory cytokines, which, in turn, can activate astrocytes and generate gliosis, a hallmark lesion of white matter injury associated with cerebral palsy. Inflammatory mediators can cause direct toxic effects in myelin as well as in oligodendrocytes, which are the glial cells responsible for the production of myelin in the central nervous system.

We have developed molecular imaging techniques that allow detection of microglial activation of the neonatal brain and an animal model of cerebral palsy after *in utero* exposure to bacterial endotoxin. Subsequently, we have been able to employ nanodevices to deliver anti-inflammatory agents to areas of cerebral neuroinflammation and reduce the rate of motor injury equivalent to cerebral palsy. These approaches indicate that early intervention may prevent the subsequent development of cerebral palsy by down-regulating fetal neuroinflammation and allowing repair.

Progesterone e PPT

F. Facchinetti, V. Vaccaro, L. Marcucci

Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Nei paesi occidentali, il parto pretermine (PPT) è responsabile del 75% della mortalità perinatale e di più della metà della morbilità a lungo termine.

Il Progesterone è un ormone steroideo che gioca un ruolo importante in ogni momento della gravidanza. All'inizio della gravidanza, il progesterone prodotto dal corpo luteo è indispensabile al mantenimento della gravidanza nelle sue *fasi iniziali*, finché la placenta non inizia a svolgere le sue funzioni tra le 7 e le 9 settimane di gestazione, da cui deriva il nome di *ormone pro-gestazionale*. D'altra parte, gli antagonisti del recettore del progesterone causano l'aborto se somministrati prima delle 7 settimane (49 giorni) di gestazione. Il ruolo del progesterone nelle *fasi finali* della gravidanza, invece, è meno chiaro. È stato suggerito come il progesterone possa essere indispensabile nel mantenere la quiescenza uterina nella seconda metà della gravidanza limitando la produzione delle prostaglandine stimolatorie e inibendo l'espressione dei geni che codificano per le proteine associate alle contrazioni (canali ionici, ossitocina, recettori delle prostaglandine e gap junctions) a livello del miometrio.

Numerosi sono gli studi che hanno impiegato il 17 idrossi Progesterone caproato (17OHPC), oppure il Progesterone (P) oppure i suoi derivati sintetici (progestinici) con l'intento di evitare o ridurre l'incidenza del PPT, in popolazioni di donne a rischio clinico. Si tratta di ricerche pubblicate fin dal 1964 per la cui qualità non si possono applicare *sic et simpliciter* i canoni dell'attuale medicina basata sulle evidenze. Si tratta però pur sempre di osservazioni scientificamente corrette, in cui l'efficacia del farmaco testato è sempre paragonata a quella di un gruppo di controllo esposto al medesimo rischio clinico.

Questi studi sono stati recentemente oggetto di una Rassegna Sistemica che conclude come “*il progesterone sia associato ad alcuni benefici sull'esito della gravidanza, in alcune donne esposte ad aumentato rischio di Parto Pretermine*”.

Betamimetics: past and present

C.A.G. Holleboom, MD, PhD, gynecologist
*Department Obstetrics & Gynecology, Bronovo Hospital, The Hague,
The Netherlands*

Introduction

In 1925 Rucker published the first observation of uterine relaxation by adrenalin administration. It took until the sixties that the effect of noradrenalin (stimulation) and adrenalin (relaxation) on the pregnant uterus was clearly described.

Like the endogenous catecholamine's epinephrine (adrenalin) and nor-epinephrine (nor-adrenalin) betamimetics stimulate beta-adrenergic receptors in the uterus and other organs (esp. bronchioles and blood vessels). In utero this receptor stimulation activates the adenylcyclase system which leads to increased levels of intracellular cAMP. This in turn initiates a series of enzyme reactions resulting in decreased intracellular calcium levels and a reduced sensitivity of the myosin-actin contractile elements to the available calcium (Caritis 1979, Roberts 1981). Phosphorylation of myosin by the enzyme myosin light chain kinase (MLCK) is blocked by low calcium levels. Without phosphorylation myosin and actin cannot react and shortening of the muscle cell is inhibited (Word 1993).

Many adrenergic-like drugs have been developed and after Ahlquist (1948) introduced the phenomenon of α and β adrenergic receptors and Lands (1967) the difference between β_1 and β_2 receptors, especially beta2mimetic drugs are introduced for uterine relaxation. Of these beta2mimetics drugs ritodrine, fenoterol, salbutamol and terbutaline are most widely used in threatening preterm labor since late sixties, early seventies.

Side effect of beta2mimetics can be explained by the same influence of these drugs on cell activity in all other organs in the body (Eskes and Essed 1979). For example; increased myocardial contraction, cardiac arrhythmia, lipolysis, tachycardia, vasodilatation, bronchial relaxation and glycogenolysis. These non selective pharmacological actions of beta2mimetics can lead to serious maternal side effects and complications like cardiac ischemia and infarction, pulmonary edema,

diabetes mellitus, electrolyte changes and after crossing the placenta also to fetal side effects.

Beta2mimetics are introduced in obstetrics for the acute treatment of threatening preterm labor, for maintenance after acute tocolysis, as prophylaxis for preterm labor, as intrapartum tocolysis by fetal distress and as uterine relaxation by external version in term breech position.

Betamimetics for inhibiting preterm labor

Betamimetics can significantly postpone preterm delivery in women with threatening preterm labor with 48 hours (75% vs. 53%) and 7 days (65% vs. 39%) compared to placebo treatment but not delay delivery beyond 37 week. There is no improvement on fetal outcome (RDS or fetal/neonatal death) contributed by the tocolytic drug itself. (Haas 2009, Anotayanonth 2004). Time gained can and should be used for the administration of corticosteroids to improve fetal (lung) maturation and antepartum transport to a tertiary health centre. (Roberts 2006).

Of all tocolytic drugs especially the betamimetics have the most serious side effect and are particularly dangerous when used in combination with other tocolytics (de Heus 2009). For this reason studies have been done to minimize dosage to get a better safety (Holleboom 1996). Women treated with betamimetics for preterm labor should be monitored intensively and drug administration given as low and short as possible. Other tocolytic drugs like calcium channel blockers, magnesium sulphate, oxytocine antagonists and prostaglandin inhibitors are at least as effective as betamimetics and have a better safety profile (Haas 2009).

Betamimetics for maintenance treatment

After a period of acute treatment with betamimetics for preterm labor prolonged administration of betamimetics is used to decrease the recurrence of contractions and reduce re-hospitalization. Different drug regimens have been used with tablets, sustained release capsules or continuously intravenous/subcutaneously administration (Holleboom 1996, Nanda 2002). Unfortunately several reviews show no evidence that maintenance treatment with any betamimetic drug

prolongs pregnancy, postpones delivery, prevents preterm birth or leads up to a better fetal outcome (Sanches-Ramos 1999, Dodd 2006, Matijevic 2006).

Betamimetics as prophylaxis for preterm labor

Prophylactic treatment with betamimetics is given for the prevention of preterm delivery in women thought to be at increased risk of preterm labor, but currently not in labor.

There is insufficient evidence to support the use of prophylactic oral betamimetics neither in singleton nor in twin pregnancies for preventing preterm birth in women at high risk of preterm labor (Keirse 1989, Whitworth 2008). Also for other tocolytics there exists no evidence for this indication.

Betamimetics for uterine relaxation during suspected intrapartum fetal distress

Most healthy babies cope well with the contractions of labor. However, some babies become short of oxygen, or cannot seem to get sufficient oxygen for their needs during labor. It can be difficult to identify these babies accurately, but they usually show some irregularity in their heartbeat patterns. Drugs that relax the uterus are thought to improve the blood circulation round the placenta and uterus.

A Cochrane review looked at the effectiveness of betamimetics and MgSO₄ for helping babies in such situations prior to caesarean section (Kulier 1998). The review of trials found three studies involving just over 100 women. The studies seemed to show a benefit in terms of the acidity of the baby's blood at birth, and so showed a possible benefit in terms of 'buying time' and helping the baby whilst waiting for a caesarean section. However, the possibility of contributing to hemorrhage for the mother by relaxing the uterus needs proper investigation.

In a review comparing different drugs for acute tocolysis in fetal distress de Heus (2008) concluded that the available evidence best supports the use of beta-adrenergic receptor agonists. In another study published in the same year de Heus (2008) compared acute tocolysis using ritodrine and atosiban and found no significant differences in

blood loss and fetal outcome but more adverse side effects in the betamimetic group.

Conclusion

Betamimetics are very potent drugs with proven efficacy on postponing acute preterm delivery with 48 h to 7 days. There is no evidence for using betamimetics as prophylaxes and/or as maintenance treatment after an initial course of tocolysis for preterm labor. Worldwide, of all tocolytic drugs, betamimetics have been studied most, especially ritodrine. Nowadays due to their high rate of side effects and serious adverse events betamimetics have lost their first choice position to tocolytics with a better safety profile.

References:

- 1) Rucker MP. The action of adrenalin on the human pregnant uterus. *South Medical Journal*: 1925, 18; 412.
- 2) Caritis SN, Edelstone DJ and Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979;133: 557-578.
- 3) Word RA, Stull JT and Kamm KE. Regulation of uterine smooth muscle contraction: Ca⁺ and myosin light chain phosphorylation. *Society of Gynecological Investigation*, 40th Annual Meeting 1993;24(Abst).
- 4) Eskes YKAB and Essed GGM. Inhibition of uterine contractility with beta-mimetic drugs. In: *Human Parturition*. (Eds. Keirse MJNC, Anderson ABM and Bennebroek-Gravenhorst J.) The Hague; Leiden University Press, 1979; 165-187.
- 5) Ahlquist RP. Study of adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* 1948; 153: 586.

- 6) Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Ludvena FP and Brown TG. Differentiation of receptors systems by sympathicomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-605.
- 7) Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet. Gynecol.* 2009 Mar;113(3):585-94.
- 8) Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD004352.
- 9) Roberts D, Salziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2006 (3) DOI:10 1002/2006.
- 10) Heus de R, Mol BW, Erwich JJ, Geijn van HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338:b744.
- 11) Holleboom CAG, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Randomized comparison between a loading and incremental dose model for ritodrine administration in preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 695-701.
- 12) Holleboom CAG, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Dubbel blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 702-705.
- 13) Nanda K, Cook LA, Gallo MF, Grimes DA. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002;(4):CD003933.
- 14) Sanchez-Ramos, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 181, Issue 2, Pages: 484.
- 15) Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;(1):CD003927.
- 16) Matijević R, Grgić O, Vasilj O. Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial. *Croat Med. J.* 2006 Feb.;47(1):25-31.
- 17) Keirse MJ, Grant A, King JF. Pre-term labour. In: *Effective care in pregnancy and childbirth*, (Eds. I Chalmers, M Enkin and MJCN Keirse) 1989;44:694-745.
- 18) Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, (1). CD006395.
- 19) Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolytics for suspected intrapartum fetal distress. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000035.
- 20) de Heus, Roel, et al. A prospective randomized trial of acute tocolysis in term labour with atosiban or ritodrine. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 139.2 (2008):139.
- 21) de Heus R, Eduard JH, Mulder D, Derks J and Visser G, Tocolysis for uterine activity reduction in term labor: A review. *Obstet. Gynecol. Survey* Vol63(6); 2008; pp 383-388.

Altre strategie (Atosiban, Calcio-antagonisti, Solfato di Magnesio, Bed Rest)

Dott. Francesco Libero Giorgino
Presidente A.G.E.O., Clinica Ostetrica e Ginecologica Università di Padova

The key features of obstetric syndromes are:

- Multiple aetiology
- Chronicity
- Foetal involvement
- Clinical manifestations often adaptive in nature
- Susceptibility owing to gene-environment interaction

The adaptive clinical manifestations in preterm parturition syndrome are: miometrium uterine monitor clinical findings tocolysis. Treatment of the components could be considered as symptomatic and not aimed at the specific pathological process (R. Romero, 2005).

Preterm labour is not a labour before time, but a chronic disease: term labour physiological activation, preterm labour pathological activation common pathways of parturition.

The preterm labour syndrome is caused by ischaemia, infection, uterine overdistension, cervical disease, abnormal allograft reaction, allergic phenomena, endocrine disorder (R. Romero, 2003), this requires foetal inflammatory response syndrome host defense.

In the last 20 years the incidence of preterm labour was constant although the use of many drugs.

It is commonly held belief that 50% of preterm labour diagnoses are “incorrect”. However this really means that 50% of preterm labour diagnoses do not result in preterm delivery, which is an entirely different issue (H.M.Mc Namara, 2003).

Do screening-preventive interventions in asymptomatic pregnancies reduce the risk of preterm delivery? Psychosocial, work and lifestyle factors. Two meta-analyses (Berkman 2000; Lu 2003) have shown there is insufficient evidence of beneficial reduction in PTD following

- Increase psychosocial support
- Home visit
- PTD education

- Bed rest
- Hydration
- Reducing excess labour
- Reducing psychological stress
- Ensuring BMI>20 before conception

(Interventions undertaken in both high and low-risk pregnancies)

Smoking avoidance

Cochrane meta-analysis of 16 trials with smoking cessation programme (Lumley 2005)

	R.R.	95% C.I.
Reduction in low birth weight	0.81	0.70-0.94
Reduction in preterm labour	0.84	0.72-0.98
Increase in mean birth weight	33 g	11-55g

Objectives of the tocolysis. To delay delivery to

- 1°: permit the somministration of glyocorticoydes and transfer the foetus in uterus in a center with intensive neonatal therapy. *Raccomandation A (ACOG-A)*.
- 2°: reduce the perinatal mortality and morbidity binded to the heavy prematurity

Absolute Contraindications to the Tocolysis:

- Ipertension severe by pregnancy induced
- Important placenta-detachment
- Severe bloodflow
- Corioamnionitis
- Fetal death
- Fetal anomaly life-incompatibile
- Important delay of fetal growth

Relative Contraindications to the Tocolysis:

- Cronic medial Ipertension

- Medial detaching of placenta
- Placenta previa
- Maternal cardiac disease
- Iperthyroidism
- Not controlled diabetes mellitus
- Fetale Distress
- Fetale Anomaly
- Cervical dilatation >5 cm

ADRENERGIC β AGONISTES

isossisuprine (VASOSUPRINA), orciprenaline (ALUPENT), ritodrine (MIOLENE), salbutamol (VENTOLIN), terbutaline (BRICANYL) stimole the uterine receptores β_2 adrenergics $\rightarrow \uparrow$ adenyli-ciclasa \rightarrow adenosin- monofosfate

Farmacology: pass the placenta; behind infusion ev. pick to 10 min. Different clearance \rightarrow different concentrations: personalizzated schemes. Chronic treatment reduces receptores: intermittent administration!

Clinical effectiveness: everyone equally effective – The more used RITODRINE - retards 3 -7 days P.P.T., but like for every drugs there are not proved advantages for the neonate

MAGNESIUM SULFATE: \downarrow release acetilcoline and \downarrow sensibility to acetilcoline

- direct action to muscular fibre - competitiv action with Ca at cellular level

ANTAGONISTES of the OXITOCINE, ATOSIBAN: nonapeptides (ossitocine) modified in position 1, 2, 4, 8. Prevents the contraction and reduces: a) il Ca ++ intracellulare, b) the sintesys of PGF 2α . Emivite of 16 min. Plasmatic peak 2 - 8 min by e.v. scarce transplacental passage. For Atosiban too in the support therapy further 48 hours the disponibile evidences dont' succeed: a) prove an improvement of the neonatal outcomes. (Thornton JG. *Maintenance tocolysis. BJOG. 2005; 112 Suppl. 1: 118-21. Livello I – ACOG I*).significant increase of the risk of intolerance to the carbohydrates; b) there are not demonstration for effectiveness of the oral administration in the treatment of maintenance then the acute event.

*Management of Preterm Labor. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 18. AHRQ Publication No. 01-E020, October 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/pretermsum.htm>. Livello VI (ACOG III). Dodd J e coll. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1):CD003927. Livello I (ACOG I)*.*

Randomized trials have demonstrate the nifedipine is more effective than beta-mimetics in the delay the delivery of 24 and 48 hours and of 1 and 2 weeks smaller incidence of undesidered motherly effects (hypotension in the sublingual formulation, cephalaea, nausea, blush, tachycardia) and of suspension of the therapy for this reason.

King J e coll. *Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (1):CD002255. Livello I (ACOG I)*. Gaunekar N e coll. *Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (3):CD004071. Livello II (ACOG I)*.

Nitric oxide donors: have tocolytic activity, but give collateral motherly effects like cephalaea and hypotension: their use is limited by poor compliance of the pregnant women.

There is insufficient evidence to support the routine administration of nitric oxide donors (nitroglycerin) in the treatment of preterm labor. Duckitt & Thornton, (Cochrane Review) March 2002. In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software*.

Tocolytic use is not often necessary, frequently not effective, occasionally dangerous. From that time the reality doesn't changed *Drugs in threatened preterm labour Br. Med. J. 1979*.

