

# FATTORI DI RISCHIO E DIAGNOSI CLINICA DEL PARTO PRE-TERMINE

Cesare Battaglia, Nicola Persico, Fulvia Mancini, Arianna Cianciosi,  
Domenico de Aloysio

Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età  
Università degli Studi di Bologna

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Cesare Battaglia  
Clinica Ostetrica e Ginecologica e Fisiopatologia Ginecologica della Terza Età  
Università degli Studi di Bologna - Via Massarenti, 13 - 40138 Bologna  
tel: +39 051 6364377; fax: +39 051 6364377; e-mail: cesare.battaglia@unibo.it

## ABSTRACT

The prevalence of preterm birth varies from 6% to 15% of all deliveries. Prematurity is one of the main problems that contributes to perinatal morbidity and mortality in developed countries.

The early detection of women at risk remain a basic part of prenatal care. The primary predictors for preterm labour include individual factors, socio-economic factors, working conditions, obstetrics and gynaecological history. New markers, such as cervical ultrasound measurement and fetal fibronectin, have been recently proposed and showed predictive values potentially useful for clinical practice. However, because of their poor sensitivity and specificity, these markers cannot be used for screening programs in low risk obstetric population.

The implementation of social and educational policy, the organization and information campaigns aimed to young adolescent, the screening for and management of psychological problems are of critical importance for the prevention of preterm birth. Furthermore, biochemical and instrumental markers may be used to design new intervention studies and to avoid unnecessary treatment in the management of high risk women.

**Key words:** *preterm birth; risk factors; ultrasound*

## RIASSUNTO

La prevalenza del parto pretermine varia dal 6 al 15 % di tutti i parti. La prematurità rappresenta, attualmente, uno dei più importanti fattori coinvolti nella morbilità e mortalità perinatali nei paesi sviluppati.

L'identificazione precoce di donne a rischio di parto pretermine rappresenta uno degli obiettivi più importanti nell'ambito dell'assistenza prenatale. I predittori primari per l'insorgenza di un travaglio di parto prematuro sono costituiti da fattori individuali, socio-economici, lavorativi e legati alla storia ostetrica e ginecologica della donna. Inoltre, il rilevamento della fibronectina fetale nelle secrezioni cervico-vaginali e la valutazione ultrasonografica della cervice uterina sono emersi come potenzialmente utili nella definizione del profilo di rischio. Tuttavia, i dati relativi a sensibilità e specificità di questi fattori non sono risultati finora abbastanza significativi da poterli utilizzare nello screening della popolazione ostetrica a basso rischio.

Il miglioramento delle condizioni sociali ed educazionali, con lo sviluppo di campagne informative nelle adolescenti ed un approccio terapeutico verso i principali disagi psicologici rappresentano passi importanti nella prevenzione del parto pretermine. Inoltre, lo sviluppo e la ricerca di test clinico-laboratoristici e strumentali costituiscono la base per lo sviluppo di studi di intervento, nel tentativo di evitare trattamenti non necessari nella gestione di donne ad alto rischio.

**Parole chiave:** *parto pretermine; fattori di rischio; ultrasonografia*

## INTRODUZIONE

Circa il 60% di tutti i nati prematuri nei paesi industrializzati è rappresentato da parti pretermine spontanei (1). Tuttavia, in seguito all'aumento di incidenza delle gravidanze multiple, dei parti pretermine indotti su indicazione ostetrica e al miglioramento delle tecniche di assistenza neonatale, la reale percentuale di parti pretermine spontanei per gravidanze singole nei paesi sviluppati ha subito una riduzione negli ultimi trent'anni. Questi dati sembrano correlati anche al miglioramento dell'assistenza e della diagnostica prenatale, che permette l'individuazione precoce, durante la gravidanza, di fattori di rischio pri-

mari e secondari coinvolti nell'esordio di un travaglio di parto pretermine. Tra questi ricordiamo fattori individuali, socio-economici, lavorativi e legati alla storia ostetrica e ginecologica della donna. Inoltre, negli ultimi vent'anni, il rilevamento della fibronectina fetale nelle secrezioni cervico-vaginali (2) e la valutazione ultrasonografica della cervice uterina (3) sono emersi come i maggiori predittori secondari di parto pretermine. Tuttavia, i dati relativi a sensibilità e specificità di questi fattori, sia da soli che in associazione, non sono risultati finora abbastanza significativi da poterli utilizzare nello screening della popolazione ostetrica a basso rischio, bensì nella diagnosi precoce in donne ad alto rischio di parto pretermine, nel tentativo di evitare interventi

ostetrici non necessari.

Un bambino nato prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione è considerato pretermine, mentre il limite inferiore nella distinzione tra aborto e parto pretermine è attualmente considerato intorno alle 23-24 settimane di gestazione, con un peso fetale medio di 500 grammi. La prevalenza del parto pretermine varia dal 6 al 15 % di tutti i parti e dipende da caratteristiche geografiche e demografiche. La prematurità rappresenta, attualmente, uno dei più importanti fattori coinvolti nella morbilità e mortalità perinatali. Il 75 % dei casi di morte perinatale avviene in bambini prematuri, rappresentati per il 30-40 % da nati prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione.

## FATTORI DI RISCHIO

I predittori primari classici per l'insorgenza di un travaglio pretermine comprendono fattori di rischio di tipo demografico, socioeconomico e psicosociale.

Sebbene alcuni studi abbiano messo in evidenza un aumentato rischio di parto prematuro nella donne magre e di bassa statura, questa associazione perde gran parte della sua significatività se si correggono i dati per i principali fattori confondenti, come ad esempio la razza e le condizioni socioeconomiche (4). Tuttavia, l'analisi multivariata di uno studio prospettico sembra mostrare un elevato rischio di parto pretermine in donne caucasiche con un basso indice di massa corporea (5). Anche dopo la correzione dei dati per altri fattori di rischio conosciuti, un recente studio francese (6) ha riportato un'incidenza di parto pretermine significativamente più elevata nelle donne di razza nera, con un rischio all'incirca doppio rispetto alle donne bianche. Sebbene fattori di tipo socioeconomico e nutrizionale possano giocare un ruolo nel determinare questa differenza, gli autori ritengono che una predisposizione di tipo genetico sia il maggiore determinante dell'aumentato rischio presente nella razza nera. E' stato, inoltre, messo in evidenza che il rischio di partorire prima del termine è correlato con l'età materna, essendo più alto nelle gravidanze portate avanti in età molto giovane. Probabilmente, rispetto alle madri di età più avanzata, le teenagers vivono in condizioni sociali inferiori e si sottopongono in maniera meno sistematica ai controlli diagnostici prenatali. Tuttavia, Olausson et al hanno dimostrato che la giovane età materna, indipendentemente dallo stato socioeconomico e dallo stile di vita, rappresenta di per sé una fattore di rischio per un parto pretermine e che il rischio permane in successive gravidanze (7).

La definizione dello stato socioeconomico viene riportata in differenti modi da studi diversi, tenendo conto di criteri legati ad aspetti educazionali, lavorativi, familiari (1,4). Inoltre, questi criteri sono a loro volta correlati a fattori demografici, etnici ed ambientali. Ne deriva la difficoltà di isolare singole caratteristiche e definire il loro ruolo nell'insorgenza di un parto pretermine, mentre risulta accettato che, in termini generali, basse condizioni socioeconomiche giocano un ruolo importante nell'aumentare il profilo di rischio. Dole et al (8) hanno analizzato, in 1962 donne gravide, un'ampia gamma di fattori di ordine psicosociale, comprendendo eventi avversi nella vita della donna, supporto sociale, depressione, ansia legata alla gravidanza e percezione di atteggiamenti discriminatori. Il rischio di parto pretermine è risultato più elevato nelle donne con alti livelli di ansia (rischio relativo, RR = 2.1), con eventi "negativi" (RR = 1.8) e in donne con percezione di discriminazione razziale (RR = 1.4). L'associazione con l'ansia legata alla gravidanza si è dimostrata, tuttavia, meno significativa quando l'analisi è stata ristretta alle donne senza condizioni di comorbilità.

Studi recenti hanno mostrato un ridotto rischio di parto pretermine in donne che hanno un'attività lavorativa (9,10). Tuttavia, uno studio

multicentrico, l'EUROPOP (11), ha precisato alcune specifiche condizioni lavorative che incidono sulla probabilità di partorire un neonato prematuro. Infatti, è stato riportato un aumento moderato del rischio in donne che lavorano più di 42 ore alla settimana o che sono insoddisfatte del loro lavoro, rispetto a tutte le donne lavoratrici.

Il ruolo dello stile di vita nella determinazione del rischio di parto pretermine risulta attualmente controverso, a causa dell'impossibilità di quantificare in maniera precisa e riproducibile alcuni fattori dietetici e comportamentali. L'assunzione di alcol sembra non essere associata ad un aumento del rischio, se non nei casi di consumo in dosi elevate. In un recente studio danese (12) non è stata messa in evidenza un'associazione tra parto pretermine e assunzione di alcol o tipo di bevanda. Solo nelle donne che assumevano più di sette bevande alcoliche alla settimana il rischio relativo è risultato essere di 3.26. E' stato ampiamente dimostrato che il fumo rappresenta un fattore di rischio per il parto pretermine e che tale rischio è direttamente proporzionale al numero di sigarette. Il fumo è associato ad una perdita di acido ascorbico, zinco e rame, che può portare ad una ridotta produzione di collagene III e di elastina. Inoltre, gli effetti negativi del consumo di sigarette sono correlati all'azione vasocostrittiva della nicotina, con possibile ipo-ossigenazione fetale, ed alla compromissione della funzionalità immunologica (13). Come descritto da Olsen et al (14), il basso consumo di pesce durante la gravidanza viene considerato un fattore di rischio per l'esordio di un travaglio pretermine. L'assunzione di olio di pesce e di acidi grassi  $\Omega$ -3 sembrano ritardare il parto spontaneo e prevenire il parto pretermine, anche se la quantità minima necessaria non è conosciuta. Infine, il rischio di parto prematuro, sia prima delle 32 settimane che tra le 32 e le 37 settimane di gestazione, sembra non essere modificato dall'assunzione di caffè (15), mentre è stato riportato un aumentato rischio nei casi di consumo di dosi elevate di liquirizia (16).

Il ricorso a procedure invasive di diagnosi prenatale è stato messo in correlazione con una maggiore incidenza di parto prematuro (17). L'esecuzione di amniocentesi genetica potrebbe essere responsabile di una risposta infiammatoria, con un aumento della produzione di citochine, metalloproteinasi e prostaglandine, sostanze coinvolte nell'avvio del travaglio di parto pretermine.

Il riscontro anamnestico di un precedente parto prematuro o di un aborto nel secondo trimestre di gravidanza rappresenta il più importante fattore di rischio per un parto pretermine, anche dopo averlo corretto per i principali fattori confondenti ed aumenta proporzionalmente con il numero di eventi precedenti (5). Gli studi relativi agli effetti della parità e di un intervallo ridotto tra due gravidanze hanno prodotto, finora, dati controversi. Tuttavia, sembra emergere un'associazione significativa tra il rischio di parto pretermine con la nulliparità da un lato e la "grande" multiparità dall'altro. Dati controversi sono anche quelli che esaminano il ruolo di uno o più aborti, sia spontanei che volontari. In caso di più di tre aborti è stata riportata una maggiore incidenza di parto pretermine (5). Probabilmente, questo dato è il risultato dell'incompetenza cervicale che deriva dai ripetuti traumi legati agli interventi di revisione della cavità uterina cui queste donne vengono sottoposte. Il rischio di parto pretermine risulta moltiplicato da due a cinque volte nei casi di esposizione in utero al diethylstilbestrolo, probabilmente a causa delle malformazioni uterine e cervicali frequentemente associate (1). Infine, le donne che ottengono una gravidanza dopo essersi sottoposte a tecniche di fecondazione *in vitro* hanno un rischio aumentato di parto prematuro, che persiste dopo aver corretto il rischio per le gravidanze multiple (1). Le ipotesi patogenetiche coinvolte sembrano relative alla frequente coesistenza, in queste donne, dell'infertilità con malformazioni uterine, una storia di infezioni pelviche ed il ricorso ripetuto a procedure invasive che coinvolgono la cervice uterina.

## DIAGNOSI

Nel 1668, Mauriceau aveva già evidenziato che l'associazione di modificazioni della cervice e la presenza di contrazioni uterine erano fortemente suggestivi per un imminente travaglio di parto. Per definizione, la presenza di contrazioni uterine regolari ed il riscontro di un appiamento o di una dilatazione della cervice sono requisiti necessari per la diagnosi di travaglio di parto. Tuttavia, in molti casi, anche in presenza di segni e sintomi suggestivi, presenti prima del termine di gravidanza, non si osserva una progressione del quadro clinico fino al parto prematuro. Le contrazioni di Baxton-Hicks, presenti già dopo la 24<sup>a</sup> settimana di gestazione e che non hanno effetti significativi sulla cervice uterina, possono essere avvertite come dolorose dalla donna e portare ad una diagnosi non corretta di travaglio di parto pretermine. Inoltre, la valutazione digitale della cervice, con il riscontro di una consistenza soffice o di un appiamento, anche in associazione con contrazioni uterine regolari ( $> 3/\text{ora}$ ), si sono dimostrate scarsamente sensibili ( $\sim 20\%$ ) e dotate di un basso valore predittivo positivo ( $\sim 30\%$ ) nel definire il rischio di parto prematuro. Ne deriva una diagnosi non corretta ed il ricorso a trattamenti non necessari in un elevato numero di pazienti, con percentuali che si assestano intorno al 70-80 % dei casi. Pertanto, negli ultimi anni, è nata la necessità di identificare dei marker clinico-laboratoristici e strumentali che, da soli o in associazione, permettano di aumentare la capacità diagnostica, sia in termini di specificità che di sensibilità, nel tentativo di identificare precocemente le donne ad alto rischio e riservare loro il trattamento più adeguato.

L'introduzione dell'ultrasonografia transvaginale, con la misurazione della lunghezza del canale cervicale e la valutazione dell'orifizio uterino interno, ha permesso di avviare ad alcuni limiti dell'esame pelvico digitale, attraverso il quale non è possibile apprezzare la cervice uterina al di là dei fornic vaginali e lo stato di dilatazione dell'orifizio uterino interno. I valori soglia ottimali di lunghezza della cervice mediante l'utilizzo dell'ecografia transvaginale sono compresi tra 25 e 35 mm in donne asintomatiche tra le 20 e le 24 settimane di gestazione (18).

La fibronectina fetale (FFN) è un componente della matrice extracellulare a livello della giunzione corio-deciduale. Il suo riscontro nelle secrezioni cervico-vaginali dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione rappresenta un dato indicativo di un processo patologico che coinvolge la giunzione corio-deciduale, come ad esempio un'infezione, che è considerata tra i meccanismi patogenetici che possono condurre ad un parto pretermine (19). Considerando positivo il test quando la concentrazione di FFN nel fluido vaginale è superiore a 50 ng/ml, è stata riportata una sensibilità media nel predire un parto prematuro prima della 34<sup>a</sup> settimana pari al 41 %, con una specificità media di circa il 94 %. Inoltre, il test della fibronectina fetale sembra essere maggiormente predittivo, in termini di sensibilità e specificità, se viene considerato come fattore di rischio a breve termine, non raggiungendo, tuttavia, un'accuratezza tale da poter essere utilizzato da solo nello screening di donne asintomatiche (20). Come riportato dal Preterm Prediction Study (21), la combinazione di un test della FFN positivo con il riscontro ecografico di un accorciamento della cervice uterina aumenta sensibilmente il profilo di rischio. In questo studio, la probabilità post-test di parto prematuro prima delle 35 settimane di gestazione in donne nullipare è risultata del 58.8 % nel caso di positività di entrambi i test. In donne multipare con un pregresso parto prematuro spontaneo la negatività di entrambi i test è indicativa di un rischio del 6.8 %, che aumenta fino al 60 % in caso di positività dei

due test.

La non elevata capacità predittiva dei marker finora utilizzati nella valutazione del rischio di parto pretermine ha stimolato, negli ultimi anni, la ricerca di indicatori alternativi da utilizzare, da soli o in combinazione, al fine di precisare ed individualizzare il profilo di rischio nelle donne asintomatiche. Il fattore di rilascio per l'ormone corticotropo (CRH) sembra coinvolto nella contrattilità miometriale ed ha mostrato un'associazione significativa con il rischio di parto pretermine (22). Tuttavia, i valori plasmatici del CRH nel sangue materno sono influenzati da un ampio numero di variabili, come la razza, lo stress e le modificazioni della produzione ormonale placentare. Pertanto, il test al CRH risulta attualmente poco riproducibile e di scarsa utilità nelle attività cliniche di routine (23). Altre sostanze dosate nel plasma materno e coinvolte nei meccanismi fisiologici del travaglio di parto, come la molecola di adesione intercellulare solubile-1 (ICAM-1), la relaxina, l'interleuchina 6, l'interleuchina 8 hanno mostrato un'associazione con il rischio di parto prematuro, ma non una sufficiente affidabilità, in termini di sensibilità e specificità, da poter essere impiegate nei programmi di screening (24). Altre tecniche, come la cervicotometria o la risonanza magnetica, oltre ad aver fornito risultati approssimativi, sono gravate dalla difficoltà di esecuzione e dai costi elevati.

## CONCLUSIONI

La comprensione dei meccanismi alla base di un travaglio di parto pretermine ha compiuto notevoli passi in avanti negli ultimi vent'anni. La valutazione di fattori di rischio primari, come quelli di ordine socio-economico e psicosociale, rappresenta un passaggio fondamentale nella definizione delle donne a rischio. Inoltre, lo studio e la messa a punto di predittori secondari, come il test della FFN e la valutazione ecografica della cervice uterina, hanno lo scopo di individualizzare il rischio ed identificare precocemente le donne con alta probabilità di avere un parto prematuro. Tuttavia, non esistono, attualmente, dei marker in grado di fornire un'accuratezza statistica tale da poter essere utilizzati in programmi di screening di donne asintomatiche.

In conclusione, il miglioramento delle condizioni sociali ed educative, con lo sviluppo di campagne informative nelle adolescenti ed un approccio terapeutico verso i principali disagi psicologici rappresentano passi importanti nella prevenzione del parto pretermine. Inoltre, lo sviluppo e la ricerca di test clinico-laboratoristici e strumentali dotati di elevata sensibilità e specificità costituiscono la base per la definizione di donne ad alto rischio di parto pretermine, da destinare ad uno stretto monitoraggio o ad un eventuale programma terapeutico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berkowitz G, Papiernik E. *Epidemiology of preterm birth. Epidemiol Rev* 1993; 2: 195-204
2. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. *Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systemic review, BMJ* 2002; 325:301-10
3. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, et al. *Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systemic review, Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 2:305-22
4. Kaminski M, Goujard J, Rumeau-Rouquette C. *Prediction of low birth-weight and prematurity by multiple regression analysis with maternal characteristics known since beginning of the pregnancy. Int J Epidemiol* 1973; 2:195-204
5. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. *The preterm prediction Study: the value of the new vs standard risk factors in predicting early and spontaneous preterm births. Am J Public Health* 1998; 88:233-8
6. Zeitlin J, Bucourt M, Rivera L, et al. *Preterm birth and maternal country of birth in French district with a multiethnic population. Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111:849-55
7. Olausson PO, Cnattingius S, Haglund B. *Does the increased risk of preterm delivery in teenagers persist in pregnancies after the teenage period? BJOG* 2001; 108:721-5
8. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, et al. *Maternal stress and preterm birth. Am J Epidemiol* 2003; 157:14-24
9. Saurel-Cubizolles MJ, Subtil D, Kaminski M. *Work in pregnancy: its evolving relationship with perinatal outcome [a review]. Soc Sci Med* 1986; 22:431-42
10. Saurel-Cubizolles MJ, Subtil D, Kaminski M. *Is preterm delivery still related to physical working conditions in pregnancy? J Epidemiol Community Health* 1991; 45:29-34
11. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al. *Working conditions and preterm birth: results from the European case-control survey. J Epidemiol Community Health* 2004; 58:395-401
12. Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, et al. *Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. Am J Epidemiol* 2004; 159:155-61
13. Kolas T, Nakling J, Salvesen KA. *Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women. Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:644-8
14. Olsen SF. *Is supplementation with marine omega-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? Clin Obstet Gynecol* 2004; 47:768-74; discussion 881-2
15. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. *Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. Am J Epidemiol* 1993; 137:931-40
16. Strandberg TE, Andersson S, Jarvenpaa AL, et al. *Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. Am J Epidemiol* 2002; 156:803-5
17. Medda E, Donati S, Spinelli A, et al. *Genetic amniocentesis: a risk factor for preterm delivery? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110:153-8
18. Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, et al. *Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systemic review. Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1465-72
19. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, et al. *Vaginal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. Am J Gynecol* 2000; 183:469-75
20. Leitich H, Egarter C, Kaidler A, et al. *Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1169-76
21. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. *The preterm prediction a study: toward a multiple-marker test of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:643-51
22. Jirecek S, Tringler B, Knofler M, et al. *Detection of corticotrophin-releasing hormone receptors R1 and R2 (CRH-R1, CRH-R2) using fluorescence immunohistochemistry in the myometrium of women delivering preterm or at term. Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:724-727
23. Holzman C, Jetton J, Siler-Khodr T, et al. *Second trimester corticotrophin-releasing hormone levels in relation to preterm delivery and ethnicity. Obstet Gynecol* 2001; 97:657-63
24. Kalinka J, Sobala W, Wasiela M, et al. *Decreased proinflammatory cytokines in cervicovaginal fluid, as measured in midgestation, are associated with preterm delivery. Am J Reprod Immunol* 2005; 54:70-6
25. Weiss G, Goldsmith LT. *Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. Ann N Y Acad Sci* 2005; 1041:345-50