

# MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA OLTRE I 40 ANNI

Enrico Ferrazzi, Valeria Mantegazza

Ospedale Luigi Sacco - Milano

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Enrico Ferrazzi

Ospedale Luigi Sacco - Milano

via G.B. Grassi 74, 20157 Milano (MI) Italia

tel: +39 02 50319805; fax: +39 02 50319806; e-mail: enrico.ferrazzi@unimi.it

## ABSTRACT

Delayed childbearing has become a common phenomenon in the developed world. Many more women 40 years old are now embarking on their first pregnancy. A large body of literature describes the increase in pregnancy risk factors with advancing maternal age, either for obstetrical complications or for adverse neonatal outcomes. It seems that age is associated with chromosomal abnormalities, congenital anomalies, low birth weight and macrosomia. However, patients and obstetric care providers can be quite reassured: results have been obtained from inhomogeneous series and some data are conflicting. There is a light but significant increase in prevalence of PIH, preterm delivery, preeclampsia, GDM and Cesarean section. Another interesting issue, due to its clinical and ethical implications, is prenatal diagnosis. With the introduction of maternal serum and sonographic screening for chromosomal syndromes, many women have elected non-invasive testing before making a decision about undergoing amniocentesis. Non-invasive screening tests have now demonstrated their reliability and effectiveness and they might be suggested to advanced age primiparas or in ART pregnancies. The role of routine ultrasonographic antenatal surveillance in women aged 40 and older requires further investigations. Obstetric care providers would benefit from up-to-date outcome data to enhance their preconceptional and antenatal counselling, even providing information to the parents where the woman is aged 40 years. In summary, age 40 years and older represents an independent risk factor in pregnancy: increasing age is a continuum and not a threshold effect.

**Key words:** *pregnancy; advanced maternal age*

## RIASSUNTO

Il miglioramento delle condizioni socio-economiche nei paesi sviluppati ha portato ad un aumento dell'età materna delle primipare che, sempre più frequentemente, raggiungono 40 anni, grazie anche alla PMA. In letteratura è riportato l'aumento di complicanze e outcome neonatali avversi. È descritta aumentata incidenza di complicanze fetali: cromosomopatie, malformazioni fetali, low birth weight, macrosomia. Queste osservazioni sono ottenute su serie disomogenee e devono essere contestualizzate per ogni singola paziente. Anche per le patologie materne sono riportati lievi aumenti di prevalenza per PIH, preeclampsia, GDM, parto pretermine, TC. La gestione in queste pazienti deve quindi tenere conto della necessaria prudenza nell'impiegare esami. Capitolo delicato sia clinicamente che eticamente è la diagnosi prenatale. Per limitare i rischi correlati alle tecniche invasive possono essere proposti in primis gli esami di stima del rischio, che hanno oggi dimostrato affidabilità e consistenza e che trovano un'adeguata indicazione nella donna over 40, soprattutto primipara e magari dopo avere fatto ricorso a tecniche di PMA. Anche la crescita fetale potrà richiedere una maggiore attenzione e un impiego più liberale di ecografie, soprattutto se si riscontrano rischi sul versante materno. L'età materna sembra quindi essere un fattore indipendente per malattie materno-fetali e outcome ostetrici e neonatali sfavorevoli. Si rendono pertanto indispensabili consulenze preconfezionali e prenatali che forniscano alle pazienti maggiore consapevolezza nella scelta degli esami di screening e di diagnosi attualmente disponibili per la prevenzione e la cura di malattie materno-fetali; pertanto l'età rappresenta un continuum e non una soglia di rischio aumentato.

**Parole chiave:** *gravidanza; età materna avanzata*

Il miglioramento delle condizioni socio-economiche e il nuovo ruolo sociale della donna nei paesi sviluppati ha portato ad un graduale aumento dell'età media delle gravidanze. La gravidanza oltre i quaranta anni, grazie anche alle tecniche di riproduzione assistita, è oggi parte degli scenari sociali e assistenziali.

Intorno ai 35 anni si può osservare un certo grado di senescenza a carico dei follicoli ovarici e la produzione di inibina ad opera degli stessi comincia lentamente a diminuire; questo andamento della secrezione dell'ormone si riflette in una diminuzione della fertilità. Tale condizione, dovuta anche alla maggiore refrattarietà alla stimolazione gonadotropinica dell'ovaio, diventa sempre più evidente con l'approssimarsi dei 40 anni.

Sembra assodato che la fertilità declini con l'avanzare dell'età, tanto che alcuni autori ritengono che la fertilità di una donna di 40 anni sia pari al 50% di quella di una donna di 25. Intorno ai 40 anni si osserva inoltre un'alterazione dell'adattamento vascolare dei vasi uterini, con riduzione della risposta allo shear stress, ed a un minor grado di adeguamento dell'organismo materno alla gravidanza, con maggior rischio di patologie metaboliche e minor efficacia funzionale dei recettori endoteliali.

Dati disponibili dagli anni '80 in poi mostrano come le gravidanze in età materna avanzata abbiano un'incidenza variabile secondo le etnie di appartenenza, benché stiano aumentando in tutti i gruppi. Sembra che questo fenomeno sia più imponente tra gli Asiatici, seguiti da Caucasi,

Africani e Ispanici (1).

L'impatto della decisione di procrastinare l'evento riproduttivo fino a dopo i 35 anni diventa tanto più rilevante quanto più l'età è avanzata. In letteratura è riportato un aumento di complicanze ostetriche e di outcome neonatali avversi, soprattutto nelle donne di 40 anni e oltre.

Osservando retrospettivamente 36.056 donne (2) oltre i 35 anni, si rileva un aumento significativo nell'incidenza di **complicanze ostetriche**, quali abortività ricorrente e minaccia di aborto, e **complicanze fetali**, quali cromosomopatie, anomalie congenite, basso peso alla nascita e macrosomia fetale (>4500g). Uno studio prospettico di coorte su più di 1.565.000 parti, attuato dal 1987 al 2001 (3), mostra come il rischio di patologie fetali sia molto maggiore in donne sopra i 40 anni, rispetto ad un gruppo controllo di donne tra i 20 e i 29 anni; le principali complicanze osservate sono state feti SGA (Small for Gestational Age) [OR 1,94 tra i 40 e 44 anni e OR 2,67 >45 anni] e feti macrosomi [OR 1,63 tra 40 e 44 anni e OR 1,80 >45 anni].

Negli Stati Uniti sono state analizzate donne in gravidanza sopra i 50 anni (4): i risultati su 539 pazienti indicano maggior morbilità e mortalità fetale, anche rispetto alle donne tra i 40 e i 49 anni. Tra le complicanze fetali, nel gruppo di over 50 il rischio di feti SGA, a basso o bassissimo peso alla nascita è risultato notevolmente incrementato.

Tuttavia, tali osservazioni sono state spesso ottenute su serie disomogenee. Quello che è evidente da un punto di vista epidemiologico, può risultare irrilevante per la consulenza clinica ad una singola paziente. Ad esempio, un rischio relativo di 1,2 per un evento la cui prevalenza generale è del 2 per mille indica un aumento del 20% di quel due per mille quindi del 2,4 per mille.

In questa luce, di prudenza clinica ma non di consulenza drammatizzante occorre immaginare i percorsi diagnosi che riguardano le aneuploidie, e le anomalie non legate ad aberrazioni cromosomiche (5). Il rischio di malformazioni passa dall'1% nelle donne di 35 anni al 2,5% in donne di 40. I difetti cardiaci sembrano molto aumentati in donne >35 anni (OR 3,95) rispetto alle pazienti di 25 anni, così come il rischio di ernia diaframmatica e piede torto congenito (6).

L'età avanzata si correla ad un'aumentata incidenza di **complicanze materne**, a causa di una maggior prevalenza di condizioni patologiche preesistenti alla gravidanza, di minor riserva cardiocircolatoria e diminuita capacità di adattamento dell'organismo ad una nuova condizione come quella della gravidanza (7). Sono riportati lievi aumenti di prevalenza per ipertensione gestazionale, preeclampsia, diabete gestazionale e parto pretermine. In ogni gruppo etnico, primipare sopra i 35 anni hanno alti rischi di parto prima della 37ª settimana rispetto a primipare tra i 25 e i 29 anni. Le pluripare in età avanzata sembrano avere rischi più significativi di parto prematuro solo nei gruppi di donne africane e ispaniche (8).

Sembra anche che il rischio di MEF (Morte Endouterina Fetale) sia maggiore con l'aumento dell'età; alcuni autori, analizzando più di 5 milioni di gravidanze con feti senza anomalie congenite, rilevano un RR di MEF tra la 37ª e la 41ª settimana di gestazione di 1,32 in donne tra i 35 e i 39 anni e un RR di 1,88 in donne over 40 (9). Questi rischi relativi vanno calcolati su una prevalenza attesa generale nella popolazione di circa 11,5 per mille.

Diversi studi evidenziano come in donne nullipare a termine di gravidanza con feti in presentazione cefalica di vertice sia presente un incremento nell'incidenza di parti distocici, con maggiore frequenza di travaglio prolungato (>12 h), parto operativo, necessità di TC intrapartum per sofferenza fetale e TC intrapartum per distocia (10, 11). Si è ipotizzato che tale risultato possa essere dovuto ad una diminuita contrattilità uterina, ad un'alterata compliance tissutale e ad un ridotto sforzo da parte della madre over 40.

Le donne che intraprendono la prima gravidanza in età avanzata

sembrano essere molto più propense a non vivere l'esperienza del parto per via vaginale, ma di sottoporsi elettivamente a taglio cesareo. Questo è in parte da attribuirsi alla scelta dell'ostetrico, poiché con l'aumento dell'età sono maggiori anche le patologie materne, sia correlate alla gestazione sia indipendenti; in parte però la scelta è dettata dal desiderio materno. A tal riguardo, uno studio su più di 6500 pazienti evidenzia come l'incidenza di TC sia aumentata con l'avanzare dell'età della madre, sia considerando un modello privo di covarianti, sia considerando covarianti riferibili a patologie materne e fetali, all'atteggiamento della madre verso la gravidanza, alla sua situazione socio-economica, al tipo di concepimento, al gruppo etnico di appartenenza (12). Le richieste di TC da parte della donna, senza specifica indicazione clinica, appaiono cresciute negli ultimi anni, soprattutto sopra i 34 anni (OR 1,96-2,01 rispetto a donne < 25 anni) (13).

Dopo i 35 anni, i vasi sanguigni diventano meno complianti e sembra che il flusso nelle arterie uterine lentamente decresca. L'invecchiamento della donna porta infatti a sclerosi e poi a progressiva oblitterazione del lume dei vasi (lesioni sclerotiche delle arterie del miometrio riportate nell'11% delle donne <19 anni, contro un valore di 81% nelle donne >39 anni). Con l'avanzare dell'età i lipidi si accumulano nelle cellule muscolari lisce ed il collagene gradualmente sostituisce le cellule muscolari della tonaca media. Inoltre, alcuni autori descrivono una riduzione età-correlata nella produzione di VEGF; tutto ciò determina una condizione di deficit del microcircolo, che può ridurre la diffusione di ossigeno e diminuire il pH intracellulare, creando così una situazione di aumentata resistenza vascolare.

In uno studio del 2005 si analizzano gli indici di impedenza delle arterie uterine con Velocimetria Doppler in gravidanze fisiologiche tra la 23ª e la 42ª settimana. Si è notata un'associazione statisticamente significativa, non lineare, tra il PI (Pulsatility Index) delle arterie uterine e l'età materna: sembra infatti che il PI aumenti oltre i 35 anni (14).

Un altro valido strumento per valutare il benessere fetale, nelle donne di 40 anni ma non solo, potrebbe essere il calcolo del volume di flusso nelle arterie uterine. Si sono analizzate 110 donne con PI alterato (di cui 52 con feti AGA e 58 con feti IUGR), confrontate con un gruppo controllo di 52 donne con PI normale e feti AGA. Sembra che il volume di flusso nelle arterie uterine sia significativamente ridotto nelle donne con feti IUGR, rispetto sia alle donne con PI normale sia alle pazienti con PI alterato ma con feti AGA (93,2 ml/min in IUGR vs 156,3 ml/min in donne con PI alterato ma feti AGA e 286,2 ml/min in feti normali con PI nei range).

Capitolo assai delicato sia per gli aspetti clinici che etici è la **diagnosi prenatale**. Quando il ginecologo chiede l'età ad una gravida e la paziente, perché sopra i 40 anni, viene "consigliata" a "fare" l'ammio o la villocentesi, viene erogato un test di screening per la trisomia 21; questo test ha però una sensibilità del 23%, con il 5.6% di falsi positivi e con un valore predittivo positivo di 1/200. Si tratta perciò del test di screening meno efficace tra tutti quelli oggi disponibili. In considerazione inoltre della percentuale odierna di gravidanze in età avanzata, offrire una tecnica di diagnosi invasiva a tutte le donne sopra i 35 anni significherebbe dover sottoporre ad amnio o villocentesi una donna su sette (1).

Quindi, se la paziente è interessata alla valutazione del proprio rischio individuale di trisomia 21, l'età da sola non deve in alcun modo essere utilizzata per stimare il rischio.

Peraltro, uno studio osservazionale prospettico multicentrico italiano su 10.651 gestazioni, indagate tra il 2000 e il 2002, ha evidenziato come solo il 19% delle madri di neonati affetti da Sindrome di Down avesse più di 35 anni, mentre il restante 81% riguardasse donne sotto i 35 anni.

Al fine di limitare i rischi correlati alle tecniche invasive di diagnosi prenatale, possono essere proposti in primis gli esami di stima del rischio,

che hanno oggi pienamente dimostrato la loro affidabilità e consistenza e che trovano un'adeguata indicazione nella donna over 40, soprattutto se giunge alla gravidanza per la prima volta e magari dopo avere fatto ricorso a tecniche di riproduzione assistita.

Se invece viene proposto un esame combinato Trasparenza Nucale e freeBHCg e PAPP-A (Bitest), si eroga un test di valutazione del rischio individuale, la cui sensibilità è pari all'80-85%, con un 5% di falsi positivi e con un valore predittivo positivo di 1/50.

Oggi questo rappresenta il miglior esame per la stima del rischio individuale di trisomia 21, sulla base dell'evidenza di centinaia di migliaia di casi pubblicati; è da qui che muovono le considerazioni su un eventuale successiva diagnosi prenatale invasiva.

Pertanto, la gestione della gravidanza in pazienti in età avanzata deve tenere conto della necessaria prudenza nell'impiegare esami di screening e diagnostici.

E' essenziale già dalla prima visita un counselling rassicurativo per la madre; sarebbe utile modificare gli stili di vita incongrui, primo tra tutti l'alimentazione, e capire il profilo professionale della paziente e quanto

questo influenzi il decorso della gestazione stessa. Il counselling riguardo alla diagnosi prenatale deve essere adeguato, con un'attenzione particolare sia alla diagnostica delle anomalie cromosomiche e al valore degli esami non invasivi per la stima del rischio, sia alle patologie malformative evidenziabili all'esame ecografico.

La sorveglianza clinica durante la gravidanza deve essere improntata alla diagnosi precoce e all'eventuale supporto terapeutico delle patologie che si sviluppano con maggior frequenza nelle donne di 40 anni: patologie metaboliche, patologie di sviluppo placentare e patologie endoteliali uterine.

Anche la crescita fetale potrà richiedere una maggiore attenzione e un impiego più liberale dei controlli ecografici, meglio se associati alla Velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali, soprattutto se si riscontrano rischi o patologie sul versante materno.

L'età materna si è rivelata pertanto essere un fattore indipendente per malattie materno-fetali e outcome ostetrici e neonatali sfavorevoli: insomma, l'età rappresenta un continuum e non una soglia di rischio aumentato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Resto RG. *Changing demographics of advanced maternal age and the impact on the predicted incidence of Down Syndrome in USA. Am J Med Genet* 2005;133A:31-6.
2. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. *Impact of maternal age on obstetric outcome. Obstet Gynecol* 2005;105:983-90.
3. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom J. *Advanced Maternal Age and adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol* 2004;104:727-33.
4. Hamisu SM, Shumpert MN, Slay M, et al. *Childbearing beyond maternal age 50 and fetal outcomes in USA. Obstet Gynecol* 2003;102:1006-14.
5. Reefhuis J, Hinein M. *Maternal age and non chromosomal birth defects, Atlanta 1968-2000: teenager or thirty something, who is at risk? Birth Defects Res* 2004;70:752-9.
6. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, et al. *Maternal age and malformations in singleton births. Obstet Gynecol* 2000;96:701-6.
7. Luke B, Brown MB. *Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. Fertil Steril* 2007;88:283-93.
8. Schempf AH, Branum AM, Lukacs SL. *Maternal age and parity associated risks of preterm birth: differences by race/ethnicity. Paediatrics and Perinatal Epidemiology* 2007;21: 34-43.
9. Reddy UM, Chia-Wen K, Willinger M. *Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in USA. Am J Ob Gyn* 2006;195:764-70.
10. Treacy A, Robson M, O'Herlihy C. *Dystocia increases with advancing maternal age. Obstet Gynecol* 2006;195:760-3.
11. Main DM, Main E. *The relationship between maternal age and uterine dysfunction, a continuous effect throughout reproductive life. Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1312-20.
12. Gareen IF, Morgenstern H, Greenland S, et al. *Explaining the association of maternal age with Caesarean delivery for nulliparous and parous women. J Clin Epid* 2003;56:1100-10.
13. Lin HC, Xinasagar S. *Maternal Age and the likelihood of a maternal request for Caesarean delivery: a 5-year population-based study. Obstet Gynecol* 2005;192: 848-55.
14. Pirhonen J, Bergersen TK, Abdlenoor M, et al. *Effect of maternal age on uterine flow impedance. J Clin Ultrasound* 2005;33:14-7.