



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Valore predittivo della cervicometria nel
parto pre-termine: risultati preliminari di
uno studio di coorte prospettico.**

Relatore: Chiar.mo Prof.
Andrea Ciavattini

Tesi di Laurea di:
Nicole Pelosi

Correlatore: Dott.
Luca Giannella

A.A. 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	- 3 -
1.1. DEFINIZIONE DI PARTO PRE-TERMINE ED EPIDEMIOLOGIA	- 3 -
1.2. FATTORI DI RISCHIO	- 5 -
1.2.1. FATTORI MATERNI	- 5 -
1.2.2. FATTORI GINECOLOGICO-OSTETRICI	- 6 -
1.2.3. FATTORI AMBIENTALI	- 7 -
1.3. FISIOPATOLOGIA	- 8 -
1.4. DIAGNOSI	- 9 -
1.4.1. CERVICOMETRIA E TEST ALLA FIBRONECTINA	- 11 -
1.5. GESTIONE DELLA MINACCIA DI PARTO PRE-TERMINE	- 13 -
1.5.1. TOCOLISI	- 13 -
1.5.2. NEUROPROTEZIONE CON SOLFATO DI MAGNESIO E MATURAZIONE POLMONARE CON STEROIDI	- 14 -
1.5.3. PROGESTERONE	- 15 -
1.5.4. PESSARIO DI ARABIN	- 16 -
2. RAZIONALE DELLO STUDIO	- 17 -
3. SCOPO DELLO STUDIO	- 18 -
3.1. OBIETTIVO PRIMARIO	- 18 -
3.2. OBIETTIVO SECONDARIO	- 18 -
4. MATERIALI E METODI	- 19 -

4.1. POPOLAZIONE, SETTING E CONSIDERAZIONI ETICHE	- 19 -
4.2. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	- 19 -
4.3. VARIABILI CLINICHE STUDIATE	- 20 -
4.4. MISURAZIONI DELLA LUNGHEZZA CERVICALE	- 21 -
4.5. ANALISI STATISTICA DEI DATI	- 22 -
5. <u>RISULTATI</u>	- 24 -
6. <u>DISCUSSIONE</u>	- 31 -
7. <u>CONCLUSIONI</u>	- 35 -
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	- 36 -

1. INTRODUZIONE

1.1. DEFINIZIONE DI PARTO PRE-TERMINE ED EPIDEMIOLOGIA

Il parto pre-termine (PPT) si definisce come l'espletamento del parto e la nascita del neonato prima del compimento delle 37 settimane di gestazione (sg) [1]; è una complessa sindrome indotta da diversi fattori, i quali innescano contrazioni uterine, rottura pretermine e prematura delle membrane (pPROM) e maturazione cervicale, con conseguente inizio del travaglio di parto, che esita nel suo espletamento [2].

Molteplici sono i criteri con cui è possibile classificare il parto pre-termine, tra cui la *modalità* (spontanea per pPROM, per travaglio con dilatazione cervicale; iatrogena, ovvero su indicazione medica, per complicanze materne o fetali), il *peso alla nascita* e l'*epoca gestazionale* [3]; nel complesso, quest'ultimo tipo di classificazione risulta essere quella più diffusa e maggiormente significativa in termini di outcome (mortalità e morbidità neonatale, secondo una relazione tra questi elementi che è di proporzionalità inversa).

La prematurità, in relazione alle differenti complicanze e implicazioni prognostiche, viene suddivisa in parto *late preterm* se avviene tra 34-36⁺⁶ sg; *moderate preterm* se avviene tra 32-33⁺⁶ sg; *low preterm* se avviene tra 28-31⁺⁶ sg; *very low preterm* se avviene < 28 sg. Il limite inferiore è variabile nelle diverse Nazioni, a seconda delle disposizioni dei Comitati Nazionali di Bioetica: non è definito un valore minimo ideale, considerata la complessità di questo periodo in termini di vitalità fetale. Per circa l'85%, il parto pretermine avviene in epoca gestazionale superiore alle 32 sg; un 10% dei casi è rappresentato dal *low preterm*; infine, un esiguo 5% è costituito da parti di estrema prematurità [4].

I più recenti dati epidemiologici in merito al PPT risalgono al 2015, quando si evidenziava la rilevanza globale del problema, anche grazie alla pubblicazione da parte dell'OMS delle Linee

Guida per il miglioramento degli outcome del parto pre-termine: si sottolineava come le complicanze dovute alla prematurità fossero la seconda causa di morte tra i bambini sotto i 5 anni, nonché la principale causa di mortalità e morbidità neonatale e perinatale [5]. Si stima che nel 2014 circa il 10.6% delle nascite sia avvenuto pre-termine, per un numero complessivo di circa 15 milioni di neonati. Di questi, oltre l'80% sono nati in Africa subsahariana e in Asia, e una percentuale che si aggira intorno all'85%, come già discusso precedentemente, è stata classificata come parto pre-termine moderato o tardivo [6].

Uniformemente in tutto il mondo, la principale causa di morte neonatale resta la prematurità, con circa 3 milioni di bambini che muoiono direttamente a causa di questa evenienza; nei Paesi ad alto reddito, tra le 24 e le 28 sg la mortalità si attesta intorno al 50%, mentre al di sopra delle 28 settimane, scende drasticamente al 10%; nei Paesi a basso reddito le percentuali sono drammatiche, considerando una mortalità di oltre il 90% tra le 24 e le 28 sg e di circa il 50% oltre le 28 sg. Ulteriori differenze si sono dimostrate tra differenti gruppi etnici e tra le diverse modalità di PPT: in particolare, l'incidenza di outcome sfavorevoli diminuisce se l'espletamento del parto è iatrogeno, indicato sulla base di ragioni medico-ostetriche [6].

Non è soltanto la mortalità che rende il parto pre-termine una problematica di rilievo globale, quanto anche la morbidità, sia a breve che a lungo termine. Tra le complicanze maggiormente studiate si annoverano: *disturbi respiratori* (un 40% circa rappresentato dalla displasia broncopolmonare), *enterocolite necrotizzante* (con un'incidenza variabile tra il 4% e il 7%), *retinopatia del prematuro* (circa 3%), *miopia e ipermetropia* (con necessità, in un 25% di questi, dell'utilizzo di occhiali dall'età di 6 anni), *disturbi uditivi* (sebbene la percentuale sia poco rilevante, il rischio si attesta come 25 volte maggiore rispetto alla popolazione generale pediatrica), *ittero e kernittero* (intorno al 4%), *ipossia intrapartum*. La più rilevante e comune complicanza a lungo termine è rappresentata dalla *paralisi cerebrale*: si stima circa un 12% di pazienti affetti da una forma grave tra i sopravvissuti, con maggior rischio nelle età gestazionali

più precoci, dunque nei nati pretermine estremi. Anche *epilessia, compromissione cognitiva, lieve deterioramento cognitivo, disturbi dell'attenzione e dello sviluppo* sono quadri di più frequente riscontro nei nati pretermine piuttosto che nei nati da gravidanze fisiologiche a termine [7].

1.2. FATTORI DI RISCHIO

L'identificazione dei fattori di rischio rappresenta un passo molto importante per poter mettere in campo sia la prevenzione, sia un'adeguata gestione del parto pre-termine [8]; inoltre, per la difficoltà che si riscontra in pratica clinica nel distinguere un vero da un falso travaglio [9], la possibilità di fare diagnosi in base al rischio che le pazienti hanno di PPT potrebbe consentire di facilitare tale distinzione. Nonostante questa consapevolezza, resta comunque poco chiara la relazione che si instaura tra gli elementi predisponenti e la fisiopatologia del travaglio pre-termine.

Si riconoscono fattori di rischio **materni, paterni, ginecologico-ostetrici, genetici ed epigenetici, ambientali**: di tutti questi, le caratteristiche materne, ostetriche e ambientali rivestono un ruolo preponderante [10].

1.2.1. Fattori materni

Tra le caratteristiche socio-demografiche materne riconosciamo, in primis, *l'età*: donne al di sotto dei 18 anni o al di sopra dei 35 anni sono maggiormente a rischio di andare incontro ad un PPT (Odds Ratio circa 1.5). Inoltre, *l'origine etnica* si è dimostrata un fattore di rischio importante, in quanto nelle donne di etnia nera il PPT è il doppio più frequente rispetto alle donne di etnia bianca [11], con un tasso di prematurità che si attesta del 16% per le prime e del 10% per le seconde. Un fattore che sembra avere meno ruolo, ma su cui - a differenza degli altri sopracitati - è possibile spesso intervenire è il *BMI (body mass index-indice di massa corporea)*: un ampio studio di metanalisi condotto nel 2010 riporta come l'eccesso di peso, sia in termini di

sovrappeso (BMI 25-30) che di obesità (BMI >30), gioca un ruolo importante sia nella nascita pre-termine precoce (<32 sg) attraverso travagli spontanei, sia globalmente nel PPT <37 sg, soprattutto per la componente iatrogena che determina il termine della gravidanza [12]. Altrettanto importante è il quadro clinico del sottopeso, definito da un BMI <18: un aumento di peso inferiore alle raccomandazioni aumenta del 5% il rischio di parto-pretermine [13]. Da un punto di vista prettamente fisiopatologico, gli estremi del BMI conducono al parto pre-termine più frequentemente: da un lato, nelle donne sottopeso il ridotto afflusso di sangue al circolo uterino – e di conseguenza anche al circolo fetale - comporta un aumento di suscettibilità alle infezioni, favorito anche da uno stato nutrizionale carente di sostanze necessarie per il sostegno della gravidanza e per la crescita del feto; d'altra parte, nelle donne obese, all'eccessivo introito calorico conseguono morbidità, come diabete gestazionale, anomalie congenite fetali e ipertensione gestazionale con possibile evoluzione in pre-eclampsia, tutti quadri che aumentano il rischio di parto-pretermine, nonché della gravidanza in senso più ampio [9].

1.2.2. Fattori ginecologico-ostetrici

Tra gli elementi legati alla storia ostetrica, è stata studiata la *parità*, nel sospetto che potesse avere un ruolo: gli studi e i risultati sono piuttosto discordanti, dunque non è possibile trarne una conclusione significativa. Un'*anamnesi ostetrica positiva* per parto pre-termine, minaccia di parto pre-termine (MPP) o aborto tardivo in altre gravidanze aumenta il rischio relativo di 2-5 volte: non rappresenta la causa diretta del successivo parto pre-termine, quanto piuttosto il ripetersi di un quadro "patologico" non definito in precedenza. Inoltre, un *tempo inferiore a 6 mesi* tra una nascita e il concepimento successivo aumenta significativamente il rischio. Le *gravidanze multiple* rappresentano condizioni in cui è più frequente il parto pre-termine, sia spontaneo che indotto: la fisiopatologia è legata a modificazioni estreme del liquido amniotico, polidramnios od oligoidramnios, che avviano contrattilità uterina e travaglio.

Da un punto di vista ginecologico, invece, ritroviamo le *malformazioni uterine*: sono associate ad un rischio almeno doppio di nascita prematura.

1.2.3. Fattori ambientali

Tra i fattori legati allo stile di vita, è dimostrato il ruolo di *fumo, alcol, cannabis e cocaina*, secondo una relazione diretta di dose-effetto. L'elemento più caratteristico e determinante per l'avvio di un travaglio pre-termine è l'insorgenza di *infezioni del tratto genito-urinario*: circa il 50% delle nascite pre-termine e il 70% delle pPROM sono associati ad infezioni intra-amniotiche, con conseguente avvio di pathway infiammatori intensi che innescano il travaglio. Tra gli agenti microbici implicati si riscontrano principalmente *Ureaplasma urealiticum* (11%) e *Streptococcus agalactiae* (11%), *Mycoplasma hominis* (9%), oltre che *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Listeria monocytogenes* [14]. Le infezioni possono invadere la cavità amniotica attraverso 4 possibili vie di accesso: 1) ascendente, attraverso la vagina; 2) ematogena, attraverso la placenta; 3) iatrogena, attraverso procedure diagnostiche invasive; 4) retrograda, attraverso le tube di Falloppio.

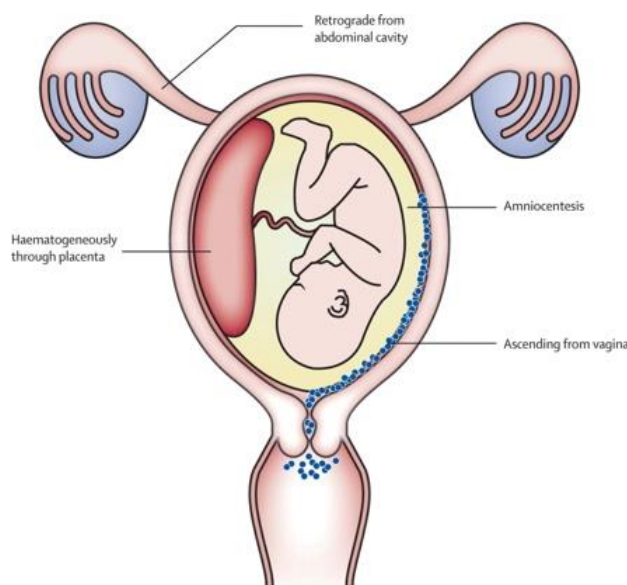


Figura 1: possibili vie di accesso delle infezioni alla cavità amniotica [9].

1.3. FISIOPATOLOGIA

Tra i fattori di rischio precedentemente approfonditi, si ritiene che ce ne siano alcuni maggiormente correlati all'insorgenza di un travaglio pre-termine; in primo luogo le infezioni, ma anche l'etnia, il fumo e il BMI estremo. L'avvio del travaglio è prevalentemente correlato all'instaurarsi di un quadro infiammatorio, responsabile di modificazioni direttamente implicate nell'espletamento del parto.

La situazione più frequente che si presenta è quella di un'infezione di origine vaginale che ascende fino all'utero, per poi invadere la decidua, una struttura composta da numerose popolazioni cellulari, tra cui anche cellule materne di tipo immunitario: il motivo per cui questo trigger infettivo instauri un'infiammazione tanto sostenuta da avviare un travaglio di parto non è ancora chiaro [2]. Fisiologicamente, il travaglio di parto si avvia quando l'organismo materno non è più in grado di sostenere la crescita fetale: si presentano i fenomeni comuni del travaglio di parto, quali contrazioni miometriali, maturazione e dilatazione cervicale, attivazione della membrana deciduale, rottura delle membrane. Tutto questo, oltre che presentarsi nella gravidanza a termine, può essere indotto dal trigger infettivo, che a sua volta scatena il processo infiammatorio: ne conseguono modificazioni, in termini di concentrazione ematica fetale, di alcune citochine infiammatorie, come IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, e chemochine, come GRO α ¹, GM-CSM², NAP-1³ [15]. Tutte queste molecole inducono la produzione di prostaglandine, potenti stimolanti dell'attività contrattile del miometrio, e di metalloproteasi (MMP), come elastasi e collagenasi, che degradano la matrice extracellulare delle membrane fetali, con conseguente

¹ Growth-related gene product.

² Granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

³ Neutrophil attractant/activation protein-1 (IL-8).

separazione dello strato deciduo-coriale, maturazione cervicale e rottura delle membrane amniotiche, tutti fenomeni che abbiamo visto come responsabili del travaglio di parto [16].

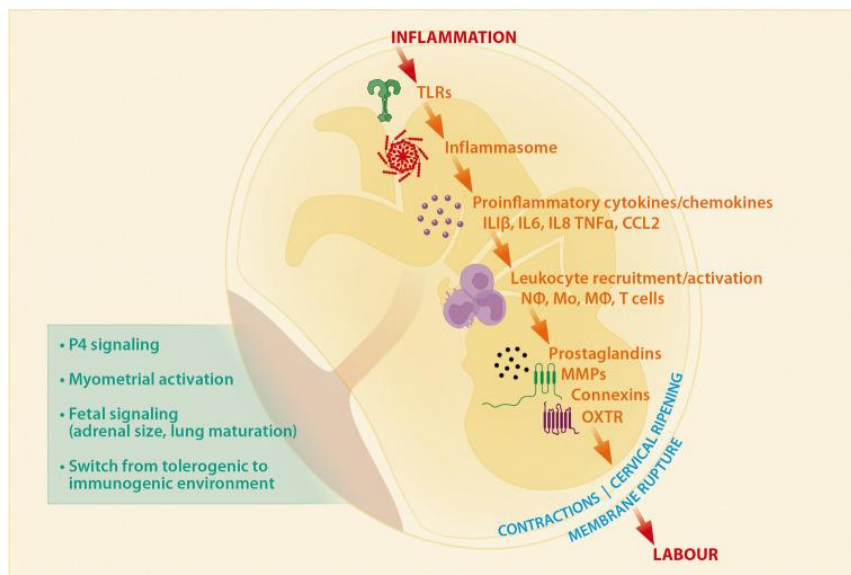


Figura 2: pathway infiammatorio [40].

1.4. DIAGNOSI

La diagnosi di minaccia di parto pre-termine (MPP) è clinica, definita sulla base dei *criteri di Creasy*: riscontro di attività contrattile regolare, con una frequenza di almeno 4 contrazioni in 20', o 8 in 60', accompagnata da modificazioni della cervice uterina, quali raccorciamento della cervice dell'80% o dilatazione cervicale >2 cm e/o pPROM [4].

Questi elementi diagnostici sono rilevati attraverso un esame clinico, che deve essere imprescindibilmente preceduto da una valutazione anamnestica della donna, mirata ad indagare i fattori di rischio precedentemente citati, per poter identificare una classe di alto o basso rischio di parto pre-termine: in un contesto di scarsa comprensione dei pathway che conducono all'instaurarsi del travaglio di parto in tempo prematuro, classificare le gestanti rappresenta uno step fondamentale per interpretare in maniera adeguata i reperti clinici obiettivi. Sempre per

le stesse difficoltà citate, ancora oggi la minaccia di parto pre-termine va incontro ad *overdiagnosis* in oltre il 50% dei casi.

Clinicamente, è possibile effettuare una valutazione mediante visita ostetrica e l'utilizzo dello *score di Bishop*, che predice la probabilità di parto per via vaginale attraverso la lunghezza cervicale (cervical length=CL), la posizione del collo, la consistenza, la dilatazione e il livello della testa del feto [20].

Bishop scoring system:

Score	Dilation (cm)	Position of cervix	Effacement (%)	Station (-3 to +3)	Cervical Consistency
0	Closed	Posterior	0-30	-3	Firm
1	1-2	Mid position	40-50	-2	Medium
2	3-4	Anterior	60-70	-1, 0	Soft
3	5-6	--	80	+1, +2	--

Figura 3: Bishop score [21].

Gli strumenti a disposizione per facilitare la diagnosi e riconoscere i segni di travaglio di parto sono soprattutto *CL ecografica* e *test alla fibronectina fetale (fFN)* di cui si approfondirà in seguito; ne esistono anche tanti altri attualmente in corso di studio, che non verranno ulteriormente spiegati in questa trattazione poiché ancora poco rilevanti: *biomarker infiammatori di siero materno o liquido amniotico (plGF-BP1 e PAMG-1)*, *proteomica sierica* e *screening genetico* [14].

1.4.1. Cervicometria e test alla fibronectina

Ad oggi, l'unico protocollo dimostratosi valido per la gestione delle donne con rischio di parto pretermine si basa principalmente sulla CL ecografica transvaginale, con uso della fibronectina fetale solo in situazioni specifiche, cioè nelle donne con lunghezza cervicale tra 16 mm e 29 mm [4].

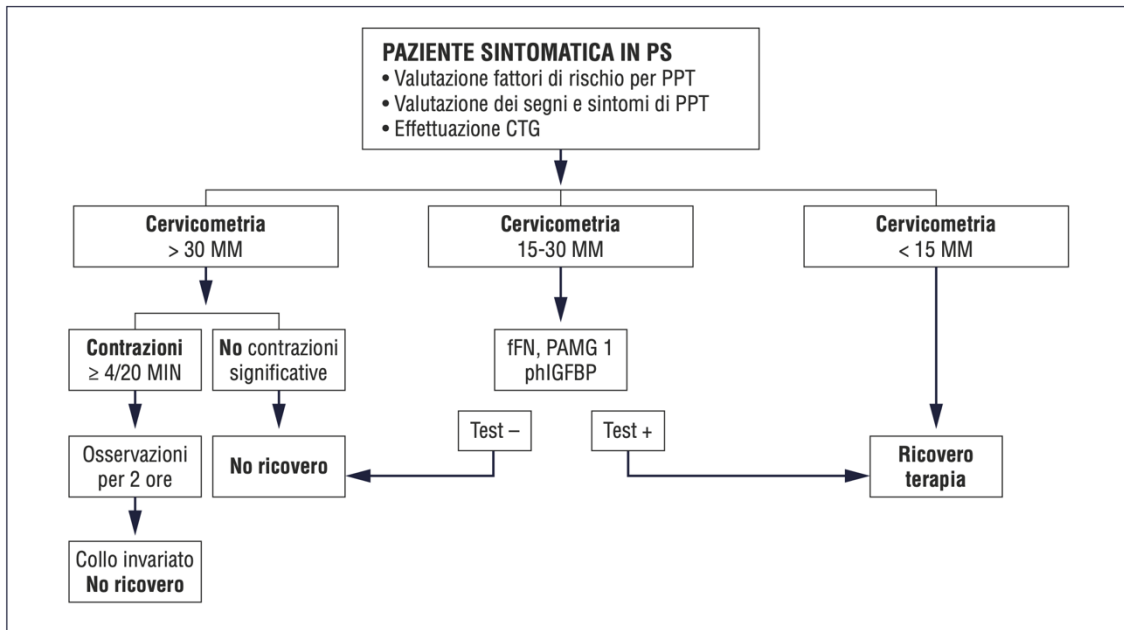


Figura 4: algoritmo diagnostico per il parto pre-terminale [4]. Gli studi hanno dimostrato come al di sotto di 30 mm (cervicometria "corta") o in paziente sintomatica (anche con CL nel range di normalità) sia maggiore la probabilità di un PPT: se CL >30 mm e paziente sintomatica, si tiene in osservazione, valutando eventuali variazioni della frequenza e dell'intensità delle contrazioni, ammettendo la possibilità che la donna entri in travaglio; se CL tra 15 mm e 30 mm, il quadro è borderline, dunque vale la pena approfondire con il test alla fibronectina fetale; se CL <15 mm, si ricovera la paziente e si instaura un regime terapeutico profilattico.

La **lunghezza cervicale** viene misurata attraverso un semplice esame ecografico, mediante l'utilizzo di una sonda transvaginale in paziente con vescica svuotata: il valore che viene misurato corrisponde alla lunghezza del tratto chiuso del collo uterino. Questa tecnica rappresenta la modalità diagnostica più attendibile per poter fare screening tra le pazienti, e individuare quelle realmente a rischio di parto pre-terminale [18]. Non è soltanto il valore assoluto della cervicometria che ricopre un ruolo chiave nella valutazione delle pazienti, ma anche il trend: nel dettaglio, si ritiene che una riduzione della lunghezza >10% in 3 settimane sia associato

ad alto rischio di travaglio pre-termine [19]. Secondo la letteratura, la valutazione ecografica transvaginale della lunghezza cervicale rappresenta uno strumento sicuramente di grande rilievo, per la semplicità d'esecuzione, la non invasività, l'alta riproducibilità della tecnica [17]; per giunta, presenta vantaggi rispetto all'equivalente effettuata per via transaddominale, in quanto permette di esaminare anche donne obese e cervici oscurate da parti fetali [18]. Tuttavia, delle criticità sono presenti, legate prevalentemente alla tecnica, che è operatore-dipendente, e in particolare all'esperienza, alla capacità e alla precisione adottata dal medico.

Una fisiologica riduzione della lunghezza cervicale si osserva oltre la 30° sg, senza differenza tra le donne nullipare e multipare, bensì differente a seconda della presenza o meno dei fattori di rischio precedentemente discussi. Mediamente, la CL dalla 24° sg in poi è intorno ai 35-38 mm, valori per cui il 10° percentile si riscontra a 25 mm: dunque, nelle donne anche asintomatiche a basso rischio con questo valore misurato tra le 18 e le 24 sg si attesta un'incidenza di PPT (<35 sg) del 5%; nelle donne ad alto rischio la percentuale sale al 19.5% [24]. È evidente che se la donna si presenta, invece, sintomatica (con attività contrattile regolare e una frequenza di almeno 4 contrazioni in 20', o 8 in 60'), la possibilità che si espliciti un PPT sale al 65% [25]. Il 50% delle donne con CL <15 mm va incontro a parto pre-termine entro 7 giorni, mentre in presenza di cervicometria superiore a 16 mm questa percentuale si riduce drasticamente all'1% [24].

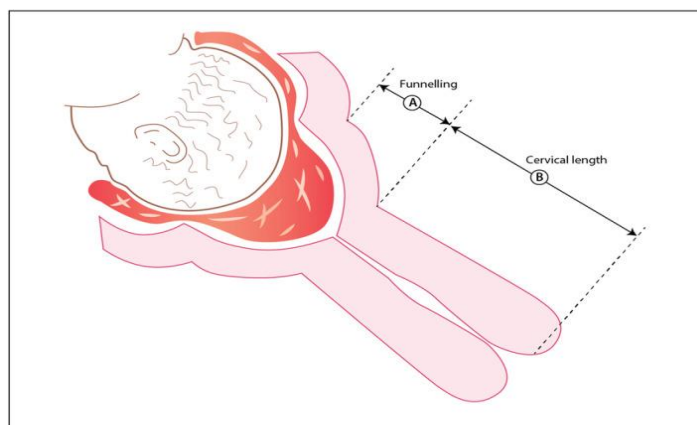


Figura 5: misurazione della lunghezza della cervice [32].

La **fibronectina fetale** (fFN) è una glicoproteina della matrice extracellulare, prodotta da amniociti e citotrofoblasto, presente a livello dell'interfaccia materno-fetale tra corion e decidua: fisiologicamente, si ritrova a livello del fluido vaginale durante le prime settimane di gestazione, fino alla 22esima sg, mentre la sua presenza tra le 24 e le 34 sg indica un elevato rischio di PPT: nello specifico, si è visto che l'accuratezza è massima nella previsione del parto pre-termine a 7-10 giorni dalla MPP [22]. Il valore cut-off oltre il quale si ritiene il test positivo è 50 ng/mL; è maggiormente utilizzato per escludere un elevato rischio di parto pre-termine piuttosto che per identificarlo, visto il suo potere predittivo negativo (97%) molto maggiore rispetto a quello positivo (<50%) [4]. Tuttavia, non è una prima linea diagnostica: inoltre, soltanto negli USA ad oggi è utilizzato il test qualitativo, mentre quello quantitativo è in uso anche in altre nazioni [23].

1.5. GESTIONE DELLA MINACCIA DI PARTO PRE-TERMINE

È stata precedentemente messa in luce l'importanza di fare una diagnosi accurata delle pazienti con minaccia di parto pre-termine, in quanto questo consente all'equipe medica di mettere in atto una serie di misure terapeutiche, farmacologiche e non, finalizzate a ridurre l'incidenza dell'effettivo espletamento del parto e, soprattutto, di complicanze neonatali.

La terapia è preventiva, sia attraverso la somministrazione di progesterone (vaginale o intramuscolo) e farmaci tocolitici, in donne con attività contrattile ed età gestazionale <37 sg, sia attraverso misure non farmacologiche, come il cerchiaggio cervicale e il pessario di Arabin, indicati nelle donne con insufficienza cervicale o pregresso parto pre-termine in anamnesi ostetrica.

1.5.1. Tocolisi

Sono stati già messi in luce i meccanismi che conducono al travaglio di parto pre-termine: si ricorda in particolare il ruolo dell'infiammazione, indotta nella maggior parte delle situazioni

da un quadro infettivo genito-urinario; in questi contesti, la bilancia si sposta a favore dell'avvio del travaglio, con maturazione cervicale e contrazioni uterine. I farmaci tocolitici agiscono a questo livello, andando a limitare l'attività contrattile uterina, e consentendo di avere il tempo (tra 48h e 7 giorni) per fare neuroprotezione con solfato di magnesio [30] e profilassi steroidea per la maturazione polmonare [31]: l'importanza di somministrare questi trattamenti riguarda gli outcome del feto, ovvero la riduzione di mortalità e morbilità [29].

Molteplici sono i farmaci che possono essere utilizzati e che rientrano nella categoria dei tocolitici: gli antagonisti dell'ossitocina (es. atosiban), gli inibitori di sintesi delle prostaglandine (es. indometacina), i calcio-antagonisti (es. nifepidina), i β -simpaticomimetici (es. ritodrina, terbutalina). Sono indicati fino a 34⁺⁶ sg, perché poi la maturazione polmonare si ritiene adeguata per la sopravvivenza del neonato, dunque non si rende necessario allungare il tempo di permanenza in sede intrauterina [4]. Nonostante i benefici, sono presenti controindicazioni ostetriche: corioamniosite, distacco di placenta. Tra tutti i farmaci sopraelencati, l'atosiban si è dimostrato il più sicuro ed efficace [28].

1.5.2. Neuroprotezione con solfato di magnesio e maturazione polmonare con steroidi

Queste due strategie farmacologiche sono quelle che davvero incidono sugli outcome neonatali, perché indipendentemente dalla sg in cui avviene l'espletamento del parto, ciò che è rilevante è la sopravvivenza del neonato, nonché la sua qualità di vita.

Una delle principali complicanze a cui va incontro il neonato prematuro è la sindrome da distress respiratorio del neonato (NRDS), un quadro clinico caratterizzato da grave insufficienza respiratoria per immaturità polmonare dovuta a mancanza del surfactante, una sostanza di fondamentale importanza nel mantenimento della pervietà degli alveoli polmonari: il cut-off temporale oltre il quale si stima completata la maturazione polmonare è la 35esima sg. Le molecole che vengono più ampiamente utilizzate sono il Desametasone e il Betametasone: la

somministrazione prevede una doppia dose a distanza di 24 h, che può essere anticipata a 12 h se si prevede il parto entro 24 h. E' una terapia indicata in tutte le gravidanze classificate ad alto rischio non solo per parto pre-termine, ma anche per disordini ipertensivi, diabete gestazionale, restrizione di crescita fetale (FGR), corioamniosite [4].

I neonati prematuri hanno maggior probabilità di andare incontro a danni cerebrali, quali paralisi cerebrale, emorragia intraventricolare, ritardo dello sviluppo, secondo una proporzionalità inversa rispetto alla precocità della nascita (ovvero minori sono le sg alle quali il parto si espleta, maggiore è l'incidenza delle complicanze). Il più grande trial clinico randomizzato condotto su 1062 pazienti donne nel 2003 non è riuscito a dimostrare come la somministrazione di solfato di magnesio in epoca gestazionale <30 sg possa cambiare in maniera statisticamente significativa gli outcome [38], sebbene un altro studio condotto nel 2012 su oltre 6000 neonati ha evidenziato il ruolo positivo della neuroprotezione con solfato di magnesio [39]. Si ipotizza, dunque, la possibilità che si ottengano benefici dall'utilizzo di questa strategia preventiva nella riduzione degli outcome avversi derivanti dalla prematurità, tuttavia è opportuno studiare ulteriormente su più ampia popolazione questo aspetto.

1.5.3. Progesterone

Il progesterone, come dice lo stesso nome, è una molecola, inizialmente prodotta dal corpo luteo e poi dalla placenta, che si ritrova in quantità importanti nel circolo ematico materno durante la gravidanza, proprio con la finalità di sostenerla: il ruolo principale è quello di inibire lo stato contrattile del miometrio, contrastando l'azione delle prostaglandine, la formazione di gap junctions cellulari e sopprimendo la sintesi dei recettori dell'ossitocina [34]. La somministrazione di progesterone può avvenire secondo 2 modalità: *progesterone micronizzato* in ovuli da introdurre per via vaginale oppure *17-idrossiprogesterone caproato* da iniettare intramuscolo. Tale terapia è indicata in donne con anamnesi ostetrica positiva per parto pre-termine oppure riscontro di CL tra 10 mm e 20 mm tra 19 e 23⁺⁶, con un'efficacia nella riduzione

del parto pre-termine del 34.4%, al di fuori di uno stato di travaglio di parto [33]. Dunque, il ruolo del progesterone è di tipo profilattico in donne che presentano fattori di rischio, ma non si dimostra utile in presenza di attività contrattile uterina [4].

1.5.4. Pessario di Arabin

Il pessario è un dispositivo in silicone che si inserisce per via vaginale e va a posteriorizzare l'angolo cervico-uterino: consente di aumentare in maniera meccanica la continenza della cervice stessa. Le indicazioni all'utilizzo di questo dispositivo comprendono: donne asintomatiche ma a rischio, con CL ≤ 25 mm ed età gestazionale compresa tra 18 e 23⁶ sg, in cui il pessario riduce il tasso di prematurità dal 15% al 7% [35]; donne con primo episodio di MPP con CL ≤ 25 mm, situazione in cui gli studi non hanno confermato altrettanta efficacia [4].

2. RAZIONALE DELLO STUDIO

Il parto pre-termine rappresenta la maggiore causa di morbidità e mortalità perinatale. Sebbene la maggior parte delle donne con MPP non partorisca entro le 48 ore dalla somministrazione della terapia tocolitica, il 30% rimane comunque a rischio di parto pre-termine. La lunghezza cervicale si è dimostrata un affidabile metodo per la stratificazione del rischio di parto pre-termine; tuttavia la maggior parte degli studi ha però valutato la lunghezza cervicale in una singola valutazione effettuata, solitamente, al momento della diagnosi di MPP. Un recente studio ha mostrato che una cervicometria alla dimissione inferiore a 10 mm è un elemento predittivo di PPT [27].

Si è deciso quindi di valutare se la lunghezza cervicale seriata misurata al ricovero ed al momento della dimissione, possa predire il parto prima delle 37, 34, e 32 sg in donne che non hanno partorito dopo un primo episodio di MPP.

3. SCOPO DELLO STUDIO

3.1. OBIETTIVO PRIMARIO

Il presente studio ha avuto come obiettivo primario quello di indagare il ruolo della misurazione seriata della lunghezza cervicale nel predire il rischio di parto prima delle 37 sg in donne con primo episodio di minaccia di parto pretermine, successivamente dimesse a domicilio. Nel dettaglio, si è confrontato il valore della cervicometria al momento del ricovero e della dimissione per valutare la migliore variabile predittiva di parto pre-termine. A tal proposito, la misurazione è stata effettuata sia al ricovero, sia alla dimissione, come variabile continua e come variabile categorica (≤ 10 o > 10 mm).

3.2. OBIETTIVO SECONDARIO

Valutare il valore predittivo della lunghezza cervicale al momento del ricovero e della dimissione nel parto pre-termine prima delle 34 e 32 sg.

4. MATERIALI E METODI

4.1. POPOLAZIONE, SETTING E CONSIDERAZIONI ETICHE

Il presente studio è un'analisi *ad interim* di uno studio prospettico multicentrico italiano. Sono state incluse pazienti afferenti al reparto di Ginecologia ed Ostetricia dell'ospedale Materno Infantile G. Salesi di Ancona, ricoverate tra il 6 dicembre 2021 e il 28 febbraio 2023 con diagnosi di minaccia di parto pretermine (presenza di contrazioni regolari accompagnate da una modificazione della cervice uterina: raccorciamento, dilatazione, o entrambe) e che non sono andate incontro al parto durante il ricovero.

Ogni paziente reclutata ha fornito valido consenso scritto alla partecipazione allo studio, dopo essere stata informata sulla natura e gli obiettivi della ricerca. Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki, revisione di Edimburgo (2000), con la direttiva CPMP/ICH/135/95, recepita dal DM 15 luglio 1997 (Buona Pratica Clinica) ed in accordo con il Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001 pubblicato sulla GU n. 139 del 18 giugno 2001. Il presente studio è stato approvato dal Comitato Etico Regione Marche (Prot. 442/2021), e dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord (Prot. 217/2021/OSS/AOUMO).

4.2. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Criteria di inclusione

- Gravidanza singola;
- Minaccia di parto pretermine tra 23⁺⁰ e 33⁺⁶ sg;
- Età superiore ai 18 anni;
- Pazienti in grado di fornire valido consenso alla partecipazione allo studio.

Criteria di esclusione

- Anamnesi ostetrica positiva per parto pre-termine spontaneo tra 20⁺⁰ e 36⁺⁶ sg;
- Anamnesi ostetrica positiva per aborto dovuto a insufficienza cervicale;
- Trattamento con 17-idrossiprogesterone caproato a seguito di precedente parto pre-termine spontaneo;
- Riconcontro di una lunghezza cervicale inferiore ai 25 mm durante indagine ecografica di routine prima della 24esima sg in pazienti asintomatiche;
- Trattamento con progesterone vaginale o micronizzato;
- Pazienti sottoposte a intervento di cerchiaggio cervicale;
- Gravidanza multipla;
- Età inferiore ai 18 anni;
- Rottura prematura e pretermine delle membrane (pPROM);
- Presenza di malformazioni mulleriane.

4.3. VARIABILI CLINICHE STUDIATE

Le variabili studiate sono state le seguenti: età, parità, pregressi tagli cesarei, pregressi aborti spontanei, indice di massa corporea, settimana di gestazione al ricovero ed alla dimissione (espresse in settimane e giorni), cervicometria al ricovero ed alla dimissione (espresse in millimetri), cervicometria ≤ 10 mm al ricovero ed alla dimissione, presenza di funneling o dilatazione cervicale, eventuale terapia tocolitica, esito urinocoltura, terapia antibiotica, esecuzione di maturità polmonare o neuroprotezione fetale, numero di donne con parto prima della 37, 34, e 32 sg, modalità del parto – taglio cesareo o parto vaginale, APGAR < 7 al 1° minuto dalla nascita, peso neonatale alla nascita).

Il campione di donne è stato primariamente suddiviso tra pazienti che hanno successivamente partorito prima o dopo le 37 sg: sono state confrontate tra i due gruppi le suddette variabili indipendenti. In tale analisi, la lunghezza cervicale alla dimissione è stata dapprima considerata come variabile continua, successivamente la cervicometria è stata considerata come variabile categorica con lunghezza \leq o >10 mm. Questo stesso valore è stato in seguito utilizzato per valutare il tasso di donne che hanno partorito prima della 37, 34, e 32 sg. Infine, si è confrontato il valore della cervicometria al ricovero ed alla dimissione nel predire il PPT prima delle 37 sg.

4.4. MISURAZIONI DELLA LUNGHEZZA CERVICALE

La cervicometria ecografica per via transvaginale rappresenta il *gold standard* per la valutazione della lunghezza del canale cervicale: prevede la misurazione del tratto compreso tra l'orifizio uterino interno (OUI) e l'orifizio uterino esterno (OUE). È una metodica semplice, non rischiosa per la gestante né per il feto, poco costosa e riproducibile, sebbene caratterizzata da variabilità interpretativa operatore-dipendente: è stata effettuata sia in sede di ricovero che di dimissione.

La tecnica della misurazione della lunghezza cervicale è stata effettuata secondo gli standard di riferimento [26]:

- Si è chiesto alla paziente di svuotare la vescica;
- Si è posizionata la sonda a livello del fornice vaginale anteriore;
- È stata visualizzata in scansione longitudinale la cervice in tutta la sua lunghezza;
- Si è ingrandita l'immagine in maniera tale da vedere la cervice per il 75% del campo;
- Si sono visualizzati OUI e OUE;
- Sono state effettuate multiple misurazioni e si è scelta quella più corta.

Inoltre, sono stati valutati altri due reperti ecografici: la presenza del *funneling*, cioè la forma della struttura “canalare” che viene a presentarsi tra la parte fetale presentata e l’OUI, che deve essere descritto in percentuale (rispetto alla CL) e in forma (a U o a V); la presenza di *sludge*, cioè di detriti amniotici depositati nella porzione più inferiore della cavità, suggestivi di una possibile colonizzazione microbica [27].

4.5. ANALISI STATISTICA DEI DATI

La distribuzione delle variabili continue è stata valutata tramite il test di Kolmogorov-Smirnov, mentre le variabili continue non normalmente distribuite sono state riportate come mediana e range interquartili. Le variabili continue normalmente distribuite sono state riportate come media \pm deviazione standard; le variabili categoriche sono state riportate come numeri e percentuali.

Il confronto delle variabili continue è stato eseguito utilizzando il test di Mann-Whitney quando non normalmente distribuite. E’ stato utilizzato il T-Test di Student per il confronto delle variabili continue normalmente distribuite. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test del Chi-Quadro di Pearson, o il test esatto di Fisher dove appropriato. L’analisi univariata ha confrontato le variabili indipendenti oggetti di studio in donne con parto <37 sg o ≥ 37 sg.

Sono state inoltre confrontate le percentuali di parto prima delle 37, 34, e 32 sg sulla base della lunghezza cervicale misurata come variabile continua e categorica (\leq o >10 mm). Infine, si è utilizzata la regressione logistica per verificare eventuali associazioni tra il parto pre-termine (< 37 sg) e la cervicometria al momento del ricovero e della dimissione; a tal riguardo, la lunghezza cervicale è stata valutata sia come variabile continua che categorica.

Il software statistico utilizzato per l’analisi dei dati è stato MedCalc software (MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <https://>

www.medcalc.org, 2023). La significatività statistica è stata definita per un valore di probabilità $p < 0.05$.

5. RISULTATI

Lo studio ha incluso una popolazione di 106 donne, arruolate per ricovero per minaccia di parto pre-termine presso la struttura ospedaliera Salesi. Le donne con misurazione cervicale al momento della dimissione sono state 89 (16 pazienti hanno partorito durante il ricovero, per 1 i dati sono incompleti).

Le caratteristiche prese in considerazione (**tabella 1**) sono: l'età media delle pazienti al ricovero, che si è dimostrata essere di 32 anni, con un BMI mediano di 25.0 (range interquartile 23.0-27.0) e l'abitudine tabagica, presente nel 5.7% del campione. In anamnesi ostetrica, un 16.0% riferiva di aver già partorito mediante taglio cesareo, un 24.5% ha avuto un pregresso aborto. La mediana di epoca gestazionale all'ingresso è risultata di 29⁺⁴ (range interquartile 26⁺⁴-32⁺⁰) con una lunghezza cervicale continua media di 16.3 mm ($\sigma^4 \pm 7.5$ mm), mentre per la valutazione categorica della stessa il 21.7% delle gravide presentava una CL ≤ 10 mm, con un 40.6% presentanti funneling; durante il ricovero, sono risultate positive all'urinocoltura e al tampone vaginale rispettivamente il 18.9% e il 42.5% delle donne. Sono stati messi in atto i seguenti interventi terapeutici: tocolisi con atosiban nel 64.2%, terapia antibiotica nel 17.0%, induzione di maturità polmonare fetale con betametasona nella maggior parte delle gravide (85.8%). I dati alla dimissione sono stati calcolati su un pool di 89 donne: tra queste la cervicometria continua mediana si è dimostrata di 20.0 mm (range interquartile 11.0-26.0), mentre la stessa categorica ≤ 10 mm in 17 pazienti, ovvero il 19.1%. Infine, sono stati analizzati i dati riguardanti il parto: le gravide in questione hanno partorito ad un'epoca gestazionale mediana di 38⁺¹ (range interquartile 35⁺²-39⁺²), distribuite per il 36.8% <37 sg, per il 17.9% <34

⁴ σ rappresenta la deviazione standard.

sg, per l'8.5% <32 sg, suddividendole anche secondo la modalità (74.5% per via vaginale, 25.5% mediante taglio cesareo).

Tabella 1: caratteristiche delle pazienti.

VARIABILI INDIPENDENTI	n (%) DIMENSIONE DEL CAMPIONE=106
Età, anni (media ± deviazione standard)	32.2 ± 5.3
Fumo	6 (5.7)
Nulligravide	66 (62.3)
Pregresso taglio cesareo	17 (16.0)
Pregresso aborto	26 (24.5)
Pregressa chirurgia cervicale	2 (1.9)
Indice di massa corporea (mediana e range interquartile)	25 (23.0-27.0)
Settimana di gestazione al ricovero (mediana e range interquartile)	29.4 (26.4-32.0)
Urinocoltura	45 (42.5)
Positiva	20 (18.9)
Negativa	78 (73.6)
Non eseguita	8 (7.5)
Tamponi vaginali positivi	45 (42.5)
Lunghezza cervicale al ricovero, mm (media ± deviazione standard)	16.3 ± 7.5
Presenza di Funneling	43 (40.6)
Lunghezza cervicale alla dimissione, mm (mediana e range interquartile) (disponibile per 89 pazienti)	20 (11.0-26.0)
Esecuzione di terapia tocolitica con Atosiban	68 (64.2)
Induzione di maturità polmonare fetale	91 (85.8)
Terapia antibiotica	18 (17.0)
Neuroprotezione fetale	7 (6.6)
Parto pre-termine (< 37 settimane)	39 (36.8)
Parto pre-termine (< 34 settimane)	19 (17.9)
Parto pre-termine (< 32 settimane)	9 (8.5)
Lunghezza cervicale ≤ 10 mm al ricovero	23 (21.7)
Lunghezza cervicale ≤ 10 mm alla dimissione (disponibile per 89 pazienti)	17 (19.1)
Modalità del parto	
Vaginale	79 (74.5)
Taglio cesareo	27 (25.5)
Settimana di gestazione al parto (mediana e range interquartile)	38.1 (35.2-39.2)
Peso neonato, gr (mediana e range interquartile)	2939 (2482-3400)
APGAR 1° minuto < 7	11 (10.4)

Il campione è stato primariamente suddiviso tra donne che hanno partorito pre-termine (n=39) e donne che hanno partorito a termine (n=67), come mostrato in **tabella 2**. Sono state evidenziate molteplici variabili significativamente ($p < 0.05$) associate al parto prima delle 37 sg⁵: innanzitutto, la lunghezza cervicale al ricovero sia come variabile continua (13.8 ± 7.1 mm vs 17.8 ± 7.4 mm, $p = 0.008$) sia come variabile categorica ≤ 10 mm (35.9% vs 13.4%, $p = 0.007$); il risultato è ancora più rilevante se si considera la CL alla dimissione sulle 89 pazienti disponibili, anche in questo caso sia come variabile continua, che mostra una mediana di 10 mm (range interquartile 9.2–20.3 mm) vs 20.8 mm (range interquartile 15.0–27.0 mm), sia come variabile categorica ≤ 10 mm (43.5% vs 10.6%, $p < 0.001$). Altre differenze significative sono state riscontrate per la neuroprotezione fetale ($p < 0.001$), l'epoca gestazionale al parto ($p < 0.001$), il peso del neonato ($p < 0.001$) e l'APGAR < 7 ($p = 0.009$): tali elementi si dimostrano coerenti con la pratica clinica.

Contestualmente, non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per le variabili di confondimento (con $p > 0.05$): età, fumo, BMI, anamnesi ostetrica, epoca gestazionale al ricovero, esami colturali microbiologici positivi (urinocoltura e tampone vaginale) e interventi terapeutici (tocolisi, profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare, terapia antibiotica), nonché la modalità di parto.

⁵ Tutti i valori a confronto faranno riferimento dapprima al gruppo del parto pre-termine, poi al gruppo con parto a termine.

Tabella 2: analisi univariata includente il confronto delle variabili indipendenti in donne con e senza parto pre-termine.

VARIABILI INDIPENDENTI	PARTO PRE-TERMINE (<37 SETTIMANE) (39) n (%)	PARTO A TERMINE (≥37 SETTIMANE) (67) n (%)	P VALUE
Età, anni	33.1 ± 3.8	31.6 ± 5.9	0.154
Fumo	3 (7.7)	3 (4.5)	0.491
Nulligravide	22 (56.4)	44 (65.7)	0.345
Pregresso taglio cesareo	9 (23.1)	8 (11.9)	0.133
Pregresso aborto	10 (25.6)	16 (23.9)	0.839
Pregressa chirurgia cervicale	1 (2.6)	1 (1.5)	0.697
Indice di massa corporea	24.8 (23.2 – 27.0)	25.0 (23.0-27.1)	0.906
Settimana di gestazione al ricovero	30.0 (26.4 – 32.1)	29.3 (26.4-32.0)	0.994
Urinocoltura	84 (67.7)	17 (70.8)	0.176
Positiva	5 (12.8)	15 (22.4)	
Negativa	29 (74.4)	49 (73.1)	
Non eseguita	5 (12.8)	3 (4.5)	
Tampone vaginale positivo	21 (53.8)	24 (35.8)	0.071
Esecuzione di terapia tocolitica con Tractocile (atosiban)	23 (59.0)	45 (67.2)	0.398
Induzione di maturità polmonare fetale	34 (87.2)	57 (85.1)	0.765
Terapia antibiotica	8 (20.5)	10 (14.9)	0.462
Neuroprotezione fetale	7 (17.9)	0 (0.0)	<0.001
Lunghezza cervicale al ricovero, mm	13.8 ± 7.1	17.8 ± 7.4	0.008
Presenza di Funneling	12 (30.8)	31 (46.3)	0.118
Lunghezza cervicale alla dimissione, mm (disponibile per 89 pazienti)	10 (9.2 – 20.3)	20.8 (15.0-27.0)	0.002
Lunghezza cervicale ≤ 10 mm al ricovero	14 (35.9)	9 (13.4)	0.007
Lunghezza cervicale ≤ 10 mm alla dimissione (disponibile per 89 pazienti)	10 (43.5)	7 (10.6)	<0.001
Modalità del parto	9 (7.3)	7 (29.2)	0.373
Vaginale	31 (79.5)	48 (71.6)	
Taglio cesareo	8 (20.5)	19 (28.4)	
Settimana di gestazione al parto	34 (32.0 – 35.2)	39.1 (38.1-40.0)	<0.001
Peso neonato, gr	2290 (1850 – 2556)	3270 (2929-3500)	<0.001
APGAR 1° minuto < 7	8 (20.5)	3 (4.5)	0.009

Successivamente, sono state correlate la cervicometria ≤ 10 mm con la frequenza di parto pre-termine, stratificato per diverse epoche gestazionali, come mostrato nella **tabella 3**. Tutti i dati ottenuti da tale analisi sono statisticamente significativi, mostrando sempre un $p < 0.05$. Considerando l'aspetto categorico della variabile in esame, cioè la cervicometria ≤ 10 mm, si evidenzia come sia presente nel 35.9% delle donne che partoriscono pre-termine, viceversa nelle gravide che partoriscono a termine si attesta al 13.4% ($p=0.007$); gli stessi risultati si sono osservati per il parto pre-termine < 34 sg (42.1% vs 17.2%, $p=0.017$) e < 32 sg (55.6% vs 18.6%, $p=0.010$).

Tabella 3: frequenza di parto prima di 37, 34, 32 sg in donne con lunghezza cervicale < 10 mm al ricovero.

LUNGHEZZA CERVICALE AL RICOVERO (DIMENSIONE DEL CAMPIONE=106 DONNE)	PARTO < 37 W N (%)	PARTO ≥ 37 W N (%)	P VALUE
≤ 10 mm	14 (35.9)	9 (13.4)	<i>0.007</i>
	PARTO < 34 W N (%)	PARTO ≥ 34 W N (%)	
≤ 10 mm	8 (42.1)	15 (17.2)	<i>0.017</i>
	PARTO < 32 W N (%)	PARTO ≥ 32 W N (%)	
≤ 10 mm	5 (55.6)	18 (18.6)	<i>0.010</i>

Analogamente a quanto fatto in precedenza, nella **tabella 4** si mostrano gli stessi dati analizzati alla dimissione; è interessante notare come, nonostante la riduzione del campione preso in esame (106 vs 89 pazienti), i dati si mantengano complessivamente significativi, fatta eccezione per il parto < 32 sg, verosimilmente a causa dell'esiguo numero di pazienti e di eventi in questo gruppo di donne. Per quanto riguarda il parto pre-termine < 37 sg e < 34 sg, si evidenzia una

differenza significativa, rispettivamente 43.5% vs 10.6% con $p < 0.001$ e 50% vs 16.9% con $p = 0.047$.

Tabella 4: frequenza di parto prima di 37, 34, 32 sg in donne con lunghezza cervicale ≤ 10 mm alla dimissione.

LUNGHEZZA CERVICALE ALLA DIMISSIONE (DIMENSIONE DEL CAMPIONE=89 DONNE)	PARTO < 37 W N (%)	PARTO \geq 37 W N (%)	P VALUE
≤ 10 mm	10 (43.5)	7 (10.6)	<0.001
	PARTO < 34 W N (%)	PARTO \geq 34 W N (%)	
≤ 10 mm	3 (50)	14 (16.9)	0.047
	PARTO < 32 W N (%)	PARTO \geq 32 W N (%)	
≤ 10 mm	2 (50)	15 (17.6)	0.109

Infine, è stata effettuata l'analisi multivariata, come si può osservare nella **tabella 5**. È presa in considerazione la cervicometria sia al ricovero sia alla dimissione, come variabile continua e categorica, nel campione delle 89 pazienti per cui erano noti entrambi i valori: la significatività statistica si raggiunge solo per la lunghezza cervicale alla dimissione in entrambi i tipi di analisi (Odds ratio=5.22, I.C. 1.58-17.29, $p=0.006$).

Tabella 5: regressione logistica misurante l'associazione tra il parto pre-termine (<37 sg) e la lunghezza cervicale al ricovero e alla dimissione.

VARIABILI INDIPENDENTI (DIMENSIONE DEL CAMPIONE=89 DONNE)	ODDS RATIO	INTERVALLO DI CONFIDENZA (95%)	P VALUE
Lunghezza cervicale al ricovero	0.97	0.89 – 1.05	0.449
Lunghezza cervicale alla dimissione	0.92	0.85 – 0.99	0.026
VARIABILI INDIPENDENTI (DIMENSIONE DEL CAMPIONE=89 DONNE)	ODDS RATIO	INTERVALLO DI CONFIDENZA (95%)	P VALUE
Lunghezza cervicale al ricovero ≤ 10 mm	2.02	0.58 – 6.99	0.263
Lunghezza cervicale alla dimissione ≤ 10 mm	5.22	1.58 – 17.29	0.006

6. DISCUSSIONE

Il presente studio ha riportato i risultati preliminari di uno studio multicentrico prospettico. Si è dimostrato come la lunghezza cervicale, effettuata alla dimissione, rappresenti una variabile indipendente predittiva di parto prima delle 37 sg in donne ricoverate che hanno superato un primo episodio di MPP. In particolare, dall'analisi multivariata con la variabile considerata come categorica alla dimissione, si evince come una lunghezza cervicale inferiore ad 1 cm sia maggiormente predittiva di PPT (prima delle 37 settimane): più in dettaglio, tale popolazione presenta un rischio 5 volte superiore di partorire pre-termine. Inoltre, anche in merito alla sottopopolazione che ha partorito < 34 sg, la metà delle donne con cervicometria al di sotto del cut-off ha successivamente partorito in epoca gestazionale <34 sg. Per quanto riguarda il parto <32 sg non è stato possibile ottenere dati statisticamente significativi, per l'esiguità del campione e degli eventi analizzati.

Il topic relativo alla correlazione tra lunghezza cervicale e parto pre-termine è stato già oggetto di studio. Un lavoro australiano prospettico svolto nel 2000 ha coinvolto 120 donne considerate a rischio su base clinica: il tasso di parto pre-termine <37 sg e <34 sg è stato rispettivamente del 35% e 20%; il valore cut-off maggiormente predittivo di PPT è stato misurato alla 20° sg e risultavano valori predittivi diversi in relazione all'epoca gestazionale, in particolare 21 mm per il parto <34 sg e 33 mm per il parto <37 sg [41]. Sotiriadis et al. nel 2010 hanno svolto uno studio che ha arruolato 122 donne con MPP tra 23⁺⁰ e 33⁺⁶ effettuando una valutazione cervicometrica alla diagnosi e 24 ore dopo: si è dimostrato come il valore della prima misurazione in assoluto non rivestisse un ruolo particolarmente importante, quanto piuttosto il trend tra la prima e la seconda misurazione risultava significativo in termini predittivi [42]. Questo studio evidenzia come sia importante la cervicometria effettuata in maniera seriata, seppur non in tempo di ricovero ed alla dimissione. Al contrario, Rozenberg et al. hanno eseguito uno studio su

109 pazienti ricoverate per MPP in cui veniva effettuata la misurazione al ricovero e a 48 ore, ma non sono stati ottenuti risultati significativi in termini di cut-off di lunghezza cervicale predittiva di PPT [43].

Di particolare interesse è un recente studio del 2021 su 226 gestanti dimesse da un ricovero per MPP [27]: è stato evidenziato come una cervicometria inferiore a 10 mm abbia un potere predittivo di PPT con un rischio 3 volte superiore per queste donne rispetto a quelle che presentano valori al di sopra di tale riferimento. Tali risultati sono in linea con quelli riportati dal presente studio.

È fisiologico il progressivo raccorciamento della cervice al progredire dell'epoca gestazionale, tuttavia non può avvenire troppo precocemente, perché non consentirebbe la nascita di un organismo fetale capace di sopravvivere all'esterno dell'utero materno: questa informazione potrebbe far pensare di voler correlare la lunghezza cervicale con le settimane di gestazione, e in effetti qualche studio è stato effettuato in tale senso [44]. I risultati di questo lavoro mostrano come la CL <10 mm sia un fattore predittivo di parto pre-termine in maniera indipendente dall'epoca gestazionale.

E' difficile spiegare come la cervicometria alla dimissione rappresenti un indicatore maggiormente predittivo di parto pre-termine rispetto alla cervicometria al momento del ricovero. Si può ipotizzare che la correlazione inversa tra cervicometria ed epoca gestazionale possa avere un ruolo, così come avviene per il travaglio spontaneo: a tale riguardo, il momento della dimissione rappresenta un epoca gestazionale più avanzata e quindi maggiormente a rischio con una cervicometria ridotta. D'altro canto, l'episodio acuto si giova della terapia tocolitica, utile per completare la maturità polmonare fetale; successivamente, un ulteriore episodio, soprattutto se poco distanziato dal primo ed in epoche con outcome neonatali più favorevoli, non viene solitamente sottoposto a nuovo regime terapeutico.

Alla luce di quanto evidenziato dal nostro lavoro, in concordanza con la letteratura, emerge l'importanza di sottolineare i possibili risvolti clinici (diagnostici, terapeutici e comportamentali). Certamente, la misurazione cervicometrica alla dimissione di pazienti ricoverate per MPP che superano l'evento acuto riveste un ruolo importante nella stratificazione del rischio delle gestanti - sebbene sia già stato sottolineato come queste donne rappresentino comunque una popolazione considerabile a rischio - e soprattutto nella possibilità di monitorare in maniera seriata queste donne, visto l'aumentato rischio di parto pre-termine dimostrato. Già a partire dalla diagnosi di MPP la donna rientra in una gravidanza ad alto rischio, per cui potrà essere seguita da centri di riferimento, con percorsi più *ad hoc* per questo tipo di condizione, con maggior attenzione se alla dimissione la gestante presenta una CL <10 mm. Non di meno, poter rassicurare le donne che hanno CL al di sopra del cut-off, spiegando loro che non è esclusa la possibilità di un PPT, ma che c'è meno rischio rispetto ad un reperto al di sotto di 10 mm, rappresenta una informazione clinicamente rilevante per il counseling da offrire. Allo stesso modo, è importante rendere consapevoli le donne più a rischio circa le possibilità di futuro di parto pre-termine. In tal modo si possono intensificare i successivi controlli di follow-up, stabilendo sulla base di una stratificazione del rischio chi merita di essere monitorato in un centro Hub o Spoke: questo al fine di una migliore razionalizzazione delle risorse da investire per le donne maggiormente a rischio nei Centri di riferimento, lasciando invece il monitoraggio di chi è a basso rischio di PPT ai servizi territoriali o Centri ostetrici di primo livello.

I principali punti di forza di questo studio sono rappresentati da:

- i. Disegno dello studio di tipo prospettico;
- ii. Metodiche di valutazione ecografica standardizzate prospetticamente: sono riproducibili, non invasive, di basso costo e si effettuano secondo una modalità standard, consentendo di ridurre al minimo i *bias* dovuti alla soggettività

dell'esecuzione, nonostante intrinsecamente l'ecografia si configuri come un esame operatore-dipendente.

Le limitazioni del presente studio sono rappresentate da:

- i. Numerosità campionaria sub-ottimale;
- ii. Dati derivanti da un singolo Centro, per cui meno generalizzabili.

7. CONCLUSIONI

La misurazione della lunghezza cervicale alla dimissione in gestanti con primo episodio di MPP permette di stratificare in maniera discreta tra pazienti ad alto e basso rischio di successivo parto pre-termine. Il cut-off identificato per effettuare tale distinzione è stato 10 mm, al di sotto del quale si dimostra un rischio 5 volte superiore di PPT, riscontrabile anche nella sottopopolazione che partorisce <34 sg.

Si conclude prospettando la possibilità di ampliare lo studio per poter confermare questi risultati preliminari, nonché di prendere in considerazione l'ipotesi di studiare quali possano essere i tempi più adatti per effettuare cervicometrie seriate post-dimissione con significatività predittiva di parto pre-termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
2. Di Renzo, G. C., Tosto, V., & Giardina, I. (2018). The biological basis and prevention of preterm birth. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 52, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022>
3. World Health Organization. (2012). Born too soon: the global action report on preterm birth. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44864>
4. <https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2016/03/Gestione-del-Parto-Pretermine.pdf>
5. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=9DD135D9E59F7442E03D2083F63DDEE7D?sequence=1
6. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan;7(1):e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389451; PMCID: PMC6293055.
7. Platt M. J. (2014). Outcomes in preterm infants. *Public health*, 128(5), 399–403.
8. Sen C. (2017). Preterm labor and preterm birth. *Journal of perinatal medicine*, 45(8), 911–913.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4. PMID: 18177778; PMCID: PMC7134569.
10. Torchin, H., & Ancel, P. Y. (2016). Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 45(10), 1213–1230.
11. Schaaf, J. M., Liem, S. M., Mol, B. W. J., Abu-Hanna, A., & Ravelli, A. C. (2012). Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *American journal of perinatology*, 433-450.

12. McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S., & Beyene, J. (2010). Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *Bmj*, 341
13. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Rode L, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2207-2225. doi: 10.1001/jama.2017.3635. PMID: 28586887; PMCID: PMC5815056.
14. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Oct 16;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058. PMID: 24137568; PMCID: PMC3797391.
15. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Hassan S, Yeo L. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 2:5-23. doi: 10.1080/14767050902860690. PMID: 19951079.
16. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1500-7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007. PMID: 10816189.
17. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;23(2):126-132. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.007. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29229486; PMCID: PMC6381594.
18. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):445-451. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.002. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28935263; PMCID: PMC6033518.
19. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy*. 2018 Oct 10;2018:8367571. doi: 10.1155/2018/8367571. PMID: 30405914; PMCID: PMC6199875.
20. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 Jul;7(7):CD006843
21. Wormer KC, Bauer A, Williford AE. Bishop Score. [Updated 2022 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

22. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy*. 2018 Oct 10;2018:8367571. doi: 10.1155/2018/8367571. PMID: 30405914; PMCID: PMC6199875.
23. Ikeoha CC, Anikwe CC, Umeononihu OS, Okorochukwu BC, Mamah JE, Eleje GU, Ezeama CO, Nwokoye BI, Okoroafor CF, Ugwoke IS. Fetal Fibronectin as a Predictor of Preterm Delivery: A Nigerian Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2022 Sep 15;2022:2442338. doi: 10.1155/2022/2442338. PMID: 36158889; PMCID: PMC9499784.
24. Nicolaides KH, Tsoi E & To MS. Sonographic measurement of cervical length and preterm delivery. In Critchley HO, Bennett PR & Thornton S (eds.). *Preterm Birth*. RCPG Press, 2004, pp. 124-139
25. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A et al. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 305-322.
26. Carvalho, M.H.B., Bittar, R.E., Brizot, M.L., Maganha, P.P.S., Borges Da Fonseca, E.S.V. and Zugaib, M. (2003), Cervical length at 11–14 weeks' and 22–24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21: 135-139
27. Chiossi G, Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M, Marozio L, Acaia B, Pignatti L, Locatelli A, Spitaleri M, Benedetto C, Zaina B, D'Amico R; PROTECT Collaborative Group. Serial cervical-length measurements after first episode of threatened preterm labor improve prediction of spontaneous delivery prior to 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):298-304.
28. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG*. 2001 Feb;108(2):133-42. PMID: 11236112.
29. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00329-4. PMID: 10546776.
30. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3. PMID: 19160238.

31. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 21;3:CD004454. PMID: 16856047.
32. Norman JE. Progesterone e parto pretermine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 luglio;150(1):24-30. doi: 10.1002/ijgo.13187. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 dic;151(3):487. PMID: 32524598; PMCID: PMC8453855.
33. Norman JE. Progesterone and preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 luglio;150(1):24-30. doi: 10.1002/ijgo.13187. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 dic;151(3):487. PMID: 32524598; PMCID: PMC8453855.
34. Henderson D, Wilson T. Reduced binding of progesterone receptor to its nuclear response element after human labor onset. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185:579-85
35. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(23):2317-2324.
36. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):663-671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847. PMID: 21446209.
37. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155(1):19-22. doi: 10.1002/ijgo.13835. PMID: 34520055; PMCID: PMC9291060.
38. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Nov 26;290(20):2669-76. doi: 10.1001/jama.290.20.2669. PMID: 14645308.
39. Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD009302. doi: 10.1002/14651858.CD009302.pub2. PMID: 22336863.

40. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug;42(4):413-429. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894326; PMCID: PMC7508962.
41. Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery in 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb;15(2):109-13. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00050.x. PMID: 10775991.
42. Sotiriadis A, Kavvadias A, Papatheodorou S, Paraskevaidis E, Makrydimas G. The value of serial cervical length measurements for the prediction of threatened preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jan;148(1):17-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.08.020. PMID: 19747758.
43. Rozenberg P, Rudant J, Chevret S, Boulogne AI, Ville Y. Repeat measurement of cervical length after successful tocolysis. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):995-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000143254.27255.e9. PMID: 15516390.
44. Mára M, Calda P, Haaková L, Zizka Z, Dohnalová A, Zivný J. Significance of ultrasound vaginal cervicometry in predicting preterm delivery. *Med Sci Monit.* 2002 May;8(5):MT72-7. PMID: 12011784.