



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Ostetricia

***RUOLO DEL PESSARIO VAGINALE  
NELLA PREVENZIONE DEL PARTO  
PRETERMINE DOPO MINACCIA DI  
TRAVAGLIO NELLE GRAVIDANZE  
GEMELLARI: STUDIO RETROSPETTIVO  
CASO-CONTROLLO***

Relatore:

*Dr. Giovanni Delli Carpini*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Delli Carpini', written in a cursive style.

Tesi di Laurea di:

*Anna Margherita Rossi*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Anna Margherita Rossi', written in a cursive style.

A.A. 2020/2021

Alle donne della mia famiglia,  
la cui forza, energia e dedizione mi siano sempre d' esempio.

Ποταμοῖσι τοῖσιν αὐτοῖσιν ἐμβαίνουσιν ἕτερα καὶ ἕτερα ὕδατα ἐπιρρεῖ.

'A chi discende nello stesso fiume sopraggiungono acque sempre nuove'

(Eraclito)



## Indice

Riassunto .....	III
Introduzione .....	1
<b>Capitolo 1</b> .....	<b>4</b>
1.1 GRAVIDANZA GEMELLARE .....	4
1.2 IL PARTO PRETERMINE .....	17
1.3 IL PESSARIO .....	32
<b>2 MATERIALI E METODI</b> .....	<b>37</b>
2.1 CAMPIONE, LUOGHI, TEMPO E METODO.....	37
2.2 VARIABILI.....	41
2.3 STRUMENTI.....	42
<b>3 ANALISI</b> .....	<b>47</b>
<b>4 DISCUSSIONE</b> .....	<b>65</b>
<b>5 CONCLUSIONI</b> .....	<b>73</b>
<b>6 BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>74</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>78</b>

## RIASSUNTO:

La gravidanza multipla è associata ad un aumentato rischio di mortalità e morbidità perinatale la cui incidenza varia in relazione al numero dei feti, alla corionicità e all'amnionicità. La problematica principale delle gravidanze multiple è rappresentata dalla prematurità a cui si aggiungono le complicanze specifiche della gravidanza moncororiale (TTTS: twin to twin transfusion syndrome; TRAP: twin reversed arterial perfusion; TAPS: twin anemia-polycitemia sequence; sIUGR: selective intrauterine growth restriction) legate alla condivisione di un' unica placenta e perciò alla presenza di anastomosi vascolari tra le circolazioni fetali, e le complicanze specifiche della monoamnionicità (cord entanglement, gemelli congiunti)<sup>1</sup>. Scopo di questo lavoro è stato valutare quante gravidanze si concludano pretermine, esaminando il ricorso all' utilizzo di pessario, l' impatto delle complicanze sulla determinazione dell' epoca del parto e quindi sull' outcome neonatale. Sono stati analizzati i casi di gravidanze bigemine (sia monoamniotiche che biamniotiche, sia moncorioriali che bicoriali) riferite nel reparto di Clinica di ostetricia e ginecologia a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio dell'Ospedale Pediatrico G. Salesi di Ancona da Gennaio 2016 a Giugno 2021. Nel periodo dello studio sono stati selezionati 75 casi.

---

<sup>1</sup> GLINIANAIA SV, OBEYSEKERA MA, STURGISS S., BELL R., Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study, Hum Reprod, 2011, 26, pp 2549-2557

## INTRODUZIONE

L'assistenza di gravidanze multiple è diventata col tempo sempre più frequente. In Europa, il tasso medio di gravidanze multiple nel 2015 è il 16.7 ogni 1000 donne partorienti. Paesi con alto tasso di parti multipli — oltre 19 su 1000 — sono Irlanda, Germania, Slovenia, Spagna e Cipro, mentre con un basso tasso— meno di 14 — sono Romania, Slovacchia, Polonia, Grecia, Finlandia, e Lituania. (Europeristat 2015) Tale fenomeno è correlato all'impiego della PMA, all'età della gravidanza (la gravidanza gemellare è più frequente nelle donne di età > 35 aa) alla statura e all'aumento del BMI (Reddy et al.,2005). Inoltre per le gravidanze multiple polizigotiche è presente una manifesta tendenza ereditaria il cui meccanismo è tuttora in studio; sembra però che il patrimonio materno giochi un ruolo preponderante rispetto a quello paterno<sup>2</sup>. I rischi ostetrici correlati alle tecniche di PMA sono significativamente elevati e sono aumentati nelle pazienti obese e in quelle con sindrome dell'ovaio policistico. Tuttavia il problema clinico più importante è dato dal parto pretermine. Le complicanze associate a neonati prematuri con basso peso alla nascita mettono a rischio la loro vita o la compromettono notevolmente. Ad oggi sono presenti diverse strategie terapeutiche basate su evidenze scientifiche per pazienti ad alto rischio di parto pretermine oltre che a procedure cliniche per la prevenzione di outcomes neonatali avversi quali corticosteroidi e magnesio solfato.

Studi controllati randomizzati hanno dimostrato l'inefficacia del progesterone nella riduzione del tasso di travaglio pretermine in donne sintomatiche dopo un episodio di minaccia di parto pretermine (Martinez de Tejada 2015, Palacio 2016, Areia 2013), le linee guida ACOG 2012 raccomandano la tocolisi solo per la durata della terapia steroidea. Trattamenti alternativi sono al momento il cerchiaggio cervicale di emergenza o il pessario

---

<sup>2</sup> Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, Gordon SD, Miller MB, McRae AF, Hottenga JJ, Day FR, Willemsen G, de Geus EJ, Davies GE, Martin HC, Penninx BW, Jansen R, McAloney K, Vink JM, Kaprio J, Plomin R, Spector TD, Magnusson PK, Reversade B, Harris RA, Aagaard K, Kristjansson RP, Olafsson I, Eyjolfsson GI, Sigurdardottir O, Iacono WG, Lambalk CB, Montgomery GW, McGue M, Ong KK, Perry JR, Martin NG, Stefánsson H, Stefánsson K, Boomsma DI. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility. *Am J Hum Genet.* 2016 May 5;98(5):898-908.

cervicale. Dal momento che un cerchiaggio di emergenza richiede l' assenza di contrazioni che non possano essere trattabili farmacologicamente e l' assenza di una incompetenza cervicale (Ciavattini 2016) il suo impiego è fortemente contenuto. Il pessario invece potrebbe costituire una soluzione meno invasiva e di più facile realizzazione non richiedendo un intervento chirurgico né analgesia o anestesia, ma essendo applicabile ambulatorialmente e soprattutto un trattamento reversibile. La letteratura riporta l' efficacia del pessario nella significativa riduzione di PPT in gravidanze singole con minaccia di travaglio pretermine. Per quanto riguarda le gravidanze multiple, invece, pochi studi sono stati realizzati.





## CAPITOLO 1:

### 1. GRAVIDANZA GEMELLARE

Nella specie umana la riproduzione è unipara. Ciò sta ad indicare che nell' uomo viene generato prevalentemente un feto per volta, a differenza della maggior parte dei mammiferi in cui si ha il concepimento e il parto di più feti.

La plurifecondazione umana con lo sviluppo di diversi feti ed anche la fecondazione unica con sdoppiamento e sviluppo di due feti costituiscono un' eccezione e nello stesso tempo una 'condizione biologica filogeneticamente regressiva'<sup>3</sup> . Per questo motivo e per i rischi materni e fetali che la condizione di gravidanza multipla intrinsecamente comporta, essa non può essere compresa nella fisiologia ma viene sempre considerata nella pratica clinica una gravidanza "a rischio".

Tra le gravidanze multiple distinguiamo le gravidanze bigemine, le più frequenti, e quelle con un numero maggiore di feti (trigemine, quadrigemine ecc.). Queste hanno un' incidenza in natura calcolata con la formula di Henle  $1:80^{n-1}$  ma il rapporto varia in base all' etnia, la parità, l' età della donna e il ricorso a tecniche di procreazione assistita.

Esiste una diversa prevalenza in base all' area geografica di appartenenza : 40/1000 gravidanze in Africa, 11/1000 in Nord America 6.7/1000 in Giappone. In Italia il tasso si aggira intorno al 3% in linea con l' andamento europeo.

Non è l' etnia il solo fattore che incide nell' aumento del tasso di gravidanze multiple. Dopo i 35 anni, infatti, si assiste a una riduzione della fertilità legata anche alla diminuzione della quantità e della qualità degli ovociti disponibili. A questo fenomeno l' organismo risponde aumentando il reclutamento dei follicoli e generando più ovociti. Il

---

<sup>3</sup> Ambrosini,Bolis,Bovicelli,Bruni,Cardone,Colacurci,De Curtis, De Placido et al., Ostetricia e Ginecologia, La gravidanza gemellare, Idelson-Gnocchi,Napoli,2004, vol. I, pag 427

picco di incidenza di gravidanze multiple spontanee è infatti tra i 35 e i 39 anni. Il fattore età oltre che al verificarsi di un aumento proporzionale delle anomalie genetiche - secondarie ad errori mitotici nel processo di oogenesi- è collegato alla ridotta potenzialità di impianto e un aumentato rischio di aborto spontaneo. Vi è poi l' aumentata incidenza di parto prematuro e taglio cesareo.

### 1.1.1 PMA

Le gravidanze ottenute da tecniche di riproduzione assistita sono gravidanze a rischio sia per l' età materna che solitamente è avanzata e che è un fattore di rischio per molte patologie tra cui l' eclampsia e il diabete e complicanze come l' emorragia post-partum, sia perché spesso l' impianto di più embrioni porta come conseguenza gravidanze multiple che richiedono una gestione specialistica in centri di II livello con una terapia intensiva neonatale estremamente preparata sulla grave prematurità e una collaborazione stretta tra neonatologi e ostetrici. Un recente studio ha messo in relazione outcomes delle gravidanze singole e gemellari di donne in età superiore ai 45 anni. Ci sono più casi di complicanze ipertensive nelle gravidanze bigemine che nelle singole (41.33% vs 14% rispettivamente OR = 3.33, 95% CI = 2.26-8.30, p = .000) e più casi di preeclampsia (29.33 versus 12.00%, OR = 3.04, 95% CI = 1.51-6.13, p = .001). La durata della gravidanza è nettamente inferiore nelle gravidanze bigemine, con un' alta incidenza di parti < 37 sg (56.00 versus 8.00%, OR = 14.64, 95% CI = 6.94-30.85, p = .000), <34 sg (22.67 versus 2.00%, rispettivamente, OR = 14.36, 95% CI = 4.06-50.86, p = .000).

Per quanto riguarda gli outcomes neonatali, è maggiore nelle gravidanze bigemine l' incidenza di bambini con basso peso alla nascita (68.00 versus 10.00%, rispettivamente, OR = 19.13, 95% CI = 10.14-36.06, p = .000), e very low birth weight (10.67 versus 0.67%, rispettivamente, OR = 17.79, 95% CI = 2.33-135.97, p = .000). Il tasso di intubazione nelle gravidanze bigemine (10.00 versus 0.00%, rispettivamente, p = .000), e i casi di ipoglicemia risultano più numerosi (12.67 versus 5.33%, rispettivamente, OR = 2.57, 95% CI = 1.09-6.08, p = .026), con necessità di ricovero in TIN (36.00 versus 8.00%,

rispettivamente, OR = 6.47, p = .00, CI = 3.29-12.74).<sup>4</sup> Si consiglia pertanto di impiantare il minor numero possibile di ovuli (1-2) in donne di età avanzata che ricercano una gravidanza e in generale in tutte le donne che ricorrono a PMA per evitare quadri di gravidanze multifetali.

Il rischio, quindi, è sia materno che fetale e una corretta informazione della coppia sui rischi in gravidanza e sugli esiti a distanza di madre e bambini deve essere garantita prima delle ART.

L'embrioiduzione può essere una soluzione nelle gravidanze plurime complicate sebbene i problemi etici che esso comporta. La tecnica utilizzata è l'embrioiduzione trans-addominale. Mediante puntura ecoguidata intracardiaca si inietta cloruro di potassio per provocare in pochi minuti asistolia fetale. La procedura non è scevra di rischi. Pertanto è necessario esaminarli tutti prima di ottenere il consenso informato della coppia.

### 1.1.2 DEFINIZIONI

Nella gravidanza gemellare è necessario fare una distinzione in base al numero di ovociti coinvolti (ovularietà), di zigoti (zigosità), di involucri coriali (corionicità) e di sacchi amniotici (amnionicità).

Esistono dunque gravidanze monoovulari o biovulari, monozigotiche o bizigotiche, monocoriali o bicoriali, monoamniotiche o biamniotiche.

Di regola le gravidanze multiple monoovulari danno origine a gravidanze multiple monocoriali e monozigotiche dato che i concepiti derivano dalla separazione di un unico zigote; può eccezionalmente accadere che l'ovocita sia composto da due nuclei e che ciascuno di questi sia fecondato da uno spermatozoo diverso oppure può verificarsi la fecondazione di un ovocita e del suo globulo polare ciascuno da uno spermatozoo.

---

<sup>4</sup>Tomer Avnon, Amit Ovental, Ariel Many; Twin versus singleton pregnancy in women ≥ 45 years of age: comparison of maternal and neonatal outcomes, J Matern Fetal Neonatal Med, 2021 Jan;34(2):201-206.

Nelle gravidanze bigemine circa  $\frac{1}{3}$  dei gemelli sono monozigotici e  $\frac{2}{3}$  bizigotici con un rapporto tra gravidanze spontanee monocoriali e bicoriali di 1:6

I gemelli monozigotici possono risultare in una gravidanza bicoriale biamniotica se la separazione degli abbozzi embrionari avviene quando ci sono solo due blastomeri (teoria della blastotomia di Wilder). In questo caso ciascuno dei blastomeri si annida indipendentemente dall'altro.

Se la separazione avviene dopo la differenziazione del trofoblasto, ma prima che si formi la cavità amniotica, avremo una gravidanza monocoriale biamniotica.

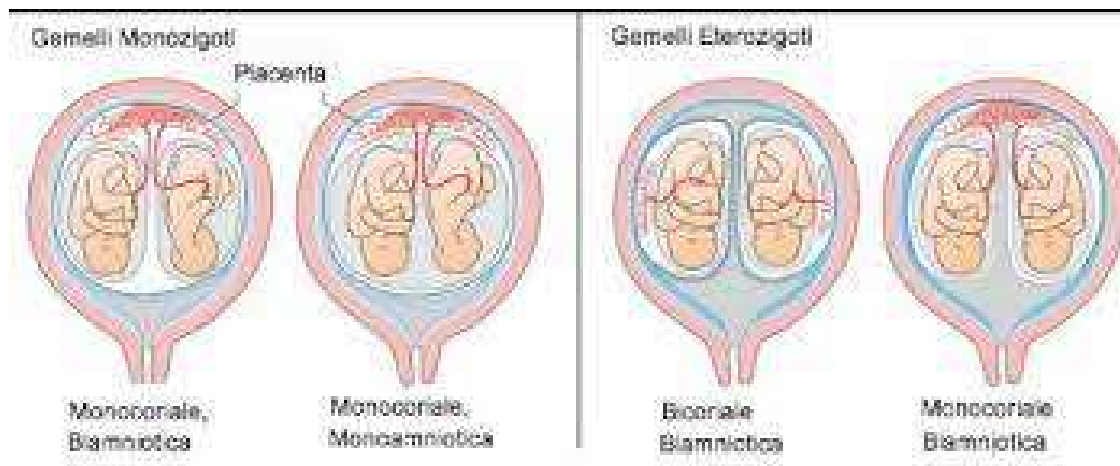
In ultimo, se la separazione avviene dopo la formazione della cavità amniotica si avrà una gravidanza monocoriale monoamniotica.

Nella monocorialità la placenta è unica con doppia inserzione funicolare e doppia circolazione feto-placentare. Si riscontrano anastomosi peculiari di tipo veno-venose e artero-venose che comportano uno scambio sanguigno tra le due circolazioni fetali denominato terza circolazione.

Pur svolgendosi a doppio senso (tanto dal cuore sinistro del primo al cuore destro dell'altro quanto dal cuore sinistro del secondo al cuore destro del primo) può verificarsi una prevalenza della circolazione di uno dei due. Il feto "dominante" presenta uno sviluppo migliore e un maggiore territorio placentare di propria pertinenza circolatoria mentre l'altro feto spesso subisce ritardo nell'accrescimento e nell'evoluzione.

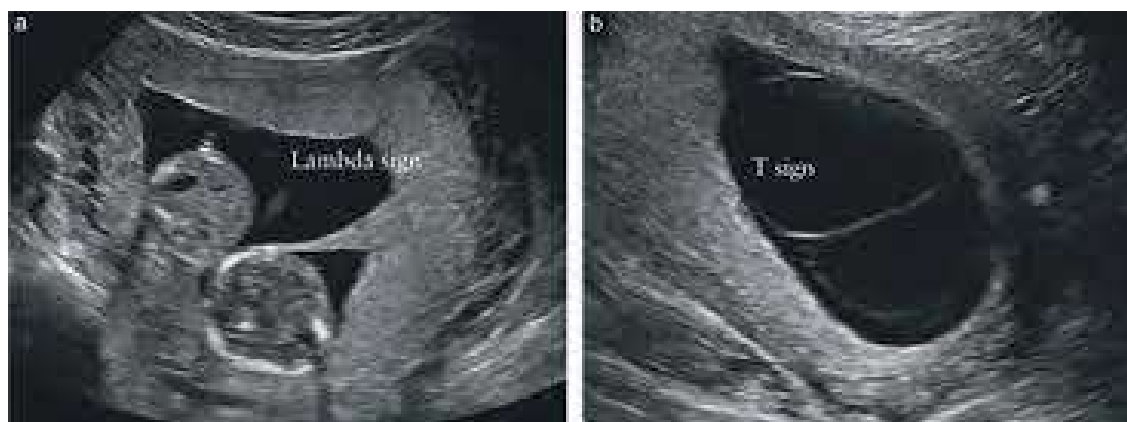
Nella bicorialità (salvo singolari eccezioni di fusione precocissima di involucri coriali adiacenti) il numero delle placente corrisponde al numero degli involucri coriali. Le placente anche quando si trovano strettamente addossate sono sempre separabili e riconoscibili mediante il solco intercotiledonare.

gestione



*Figura 1 Rappresentazione grafica Corialità e Amnionicità in gravidanze bigemine*

Data la notevole differenza di gravità del rischio ostetrico e della diversa clinica e terapeutica, ogni gravidanza multipla deve essere valutata ecograficamente per la corionicità e amnionicità entro le 14 settimane di gestazione. Il periodo migliore è tra le 11 e le 13 settimane quando il CRL misura 45-84 mm. E' possibile distinguere a quest'epoca gestazionale degli indicatori che permettono la diagnosi di corialità. Il segno lambda nella bicoriale biamniotica: I gemelli sono separate da uno spesso strato di membrane coriali fuse e due sottili strati di membrane amniotiche; e il segno T della monocoriale biamniotica in cui sono presenti due sottili strati di membrane amniotiche.



*Figura 2 Segno Lambda e Segno T, linee guida AOGOI, Settembre 2020*

In questo stesso periodo è buona norma valutare anche l'età gestazionale. La datazione si basa sulla misurazione del CRL dei feti in scansione sagittale e in posizione neutra utilizzando le stesse curve biometriche della gravidanza singola.

### 1.1.3 GESTIONE DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza multipla ha un rischio aumentato di anomalie morfologiche e aneuploidie. Lo screening combinato del primo trimestre (translucenza nucale e dosaggio biochimico della PAPP-A e freeBhCG) ha nella gravidanza gemellare un rendimento inferiore rispetto alla gravidanza singola, ma è comunque efficace con una capacità identificativa del 89% e il 5,4% di falsi positivi.

Per quanto riguarda il monitoraggio clinico della gravidanza multipla è raccomandata la valutazione clinica mensile nelle gravidanze bicoriali biamniotiche e monocoriali biamniotiche non complicate. I controlli seriati diventano più frequenti nel terzo trimestre. Invece per le gravidanze monocoriali monoamniotiche non complicate sono raccomandati controlli ogni due settimane dopo le 16 w. Sebbene gli studi dimostranti che la gravidanza multipla sia un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete gestazionale siano limitati, l'indicazione all'esecuzione della curva glicemica nella gravidanza multipla segue gli stessi criteri della gravidanza singola.

Il monitoraggio cardiocografico antepartum nelle gravidanze monocoriali biamniotiche è indicato a partire dalle 36 settimane, anticipato alle 28 settimane per le monocoriali monoamniotiche.

Il parto pretermine spontaneo è una delle complicanze della gravidanza multipla legato verosimilmente alla sovradistensione dell'utero. Ulteriori fattori di rischio sono la positività della storia ostetrica e una cervicometria ridotta. L'induzione routinaria della maturità polmonare non deve essere eseguita, al suo posto invece è raccomandato effettuare interventi profilattici per prevenire il parto prematuro anche se non sempre efficaci.

L'impiego profilattico del pessario nelle gravidanze multiple non è indicato di routine per quelle gravidanze con cervicometria ridotta sotto il 25 percentile. Mentre è da evitare l'impiego del cerchiaggio, anche se i dati sono ancora insufficienti per poter trarre delle conclusioni definitive.

Molti aspetti del travaglio di parto nelle gravidanze multiple presentano differenze sostanziali rispetto a quelli delle gravidanze singole, soprattutto per quanto riguarda il tasso di incidenza di distocie e altre complicazioni. In primis bisogna tener conto della disposizione ovvero sia del rapporto del maggior asse dei due gemelli tra loro (disposizione reciproca) e il rapporto del maggior asse dei due gemelli con l' asse longitudinale dell' utero (disposizione assiale).

La rottura spontanea delle membrane amniocoriali in una gravidanza multipla a partire dal II trimestre comporta un aumentato rischio di prolasso del funicolo (maggiore che nelle gravidanze singole). In genere la rottura delle membrane comporta a breve scadenza l' instaurarsi delle contrazioni uterine e l' espulsione di un gemello o di entrambi. Potrebbe capitare però che il travaglio si arresti dopo l' espulsione del primo gemello. In questo caso l' altro può continuare a svilupparsi nell'utero (nascita differita o distanziata o asincrona).

Studi sull' induzione del parto in bigemine hanno riportato come questo comporti un migliore outcome materno e un outcome neonatale simile al taglio cesareo elettivo. Donne sottoposte a induzione hanno avuto un minor tempo di ospedalizzazione, una minore perdita ematica e minor tempo di ricovero neonatale senza alcun aumento di esiti avversi. Il ricorso alla ventilazione assistita nei neonati è risultata maggiore in quelli da taglio cesareo elettivo rispetto ai nati con parto indotto (27.5 vs. 9.4%,  $p < 0.01$ ), ma questo valore non è significativo considerando l' odds ratio (aOR = 0.71, 95% CI: 0.19–2.66).<sup>5</sup>

---

<sup>5</sup>Kelly B Zafman, Andrei Rebarber, Stephanie Melka, Mariam Naqvi, Nathan S Fox, Induction of Labor versus Cesarean Delivery in Twin Pregnancies, Am J Perinatol 2020; 37(13): 1324-1334

#### 1.1.4 RISCHI MATERNI

L'adattamento materno alla gravidanza multipla comporta profondi cambiamenti fisiologici in un breve periodo di tempo. C'è un'amplificazione dei fenomeni e una maggiore frequenza dei disordini minori della gravidanza quali neurovegetosi del primo trimestre, la comparsa di varici ed edemi agli arti inferiori da compressione, difficoltà respiratorie per il forte dislocamento in alto del diaframma e difficoltà nella deambulazione per eccessivo incremento ponderale nel III trimestre.

MAGGIORE INCIDENZA DEI FENOMENI NEUROVEGETATIVI NEL I TRIMESTRE	POLIDRAMNIOS
ABORTO	EDEMA POLMONARE
ANEMIA	AUMENTATO RISCHIO DI PO
TRAVAGLIO/ PARTO PRETERMINE	AUMENTATA INCIDENZA DI TC
IPERTENSIONE ARTERIOSA	PROLUNGATA OSPEDALIZZAZIONE
EMORRAGIA ANTEPARTUM	EMORRAGIA POST-PARTUM

*Tabella 1 Principali rischi materni associati alla gravidanza multipla*

È necessario tenere presente che la gravidanza gemellare è gravata da un maggior rischio di preeclampsia, ritardo di crescita fetale e parto prematuro.

In più nella gravidanza multipla vi è aumentata frequenza di aborti, di polioidramnios, gestosi, placenta previa, distacco intempestivo di placenta normalmente inserita; l'aumentato volume uterino comporta una maggiore frequenza ed intensità di disturbi da



ingombro, specialmente nella seconda metà della gravidanza. È segnalata anche un' aumentata frequenza di vasa previa e di diabete gestazionale (Di Renzo et al., 2006).

Complicanze mediche della gravidanza multipla quali iperemesi, ipertensione, anemia, emorragia al parto, e depressione post partum sono più frequenti rispetto alle gravidanze singole.

#### AUMENTO FENOMENI NEUROVEGETATIVI DEL PRIMO TRIMESTRE

È correlato agli alti livelli ormonali. Si riscontra un' incidenza aumentata di nausea e vomito rispetto alla gravidanza singola

#### ABORTO

Quando uno di una coppia di gemelli o di più embrioni muore in utero, scompare, o viene assorbito parzialmente o interamente causando una riduzione spontanea di una gravidanza multipla si è di fronte alla condizione chiamata vanishing twin.

Questo fenomeno si verifica comunemente nel primo trimestre accompagnato da perdite ematiche vaginali di entità variabile. Se si riscontra vanishing twin nel II o III trimestre è importante pianificare controlli seriat per monitorare la salute della madre e dei feti/ del feto rimasti/o per accertare l' assenza di complicanze.

L' eziologia rimane sconosciuta ma ci sono dei fattori associati alla perdita dell' embrione che includono l' età materna >30 anni, anomalie cromosomiche fetali, l' impiego di ART, patologie placentari, fattori genetici e teratogeni.

La stima dell' incidenza del vanishing twin si aggira al 36% delle gravidanze gemellari e nel 50% delle gravidanze che iniziano con almeno tre sacchi gestazionali. Si riscontra

inoltre nel 20-30% delle gravidanze indotte con tecniche di riproduzione assistita. È infine associato a VLBW e basso indice di apgar alla nascita del gemello sopravvissuto. <sup>6</sup>

## ANEMIA

È dovuta a una maggiore diluizione dell'ematocrito per aumento volume plasmatico (50%grav singole-75%bigemine) si riscontra un' aumentata richiesta di folati e un' aumentata incidenza di anemia megaloblastica

## EDEMA POLMONARE

Dovuto all' utilizzo di farmaci tocolitici B-mimetici il cui utilizzo è stato sostituito dall' Atosiban (controindicato se prom Età gestazionale < 24 o > 33 settimane complete, Anomalie della frequenza cardiaca del feto, Emorragia uterina pre-parto che richieda parto immediato, Eclampsia e grave pre-eclampsia che richiedano il parto) con riduzione di questo effetto collaterale.

## PREECLAMPSIA- ECLAMPSIA

Più frequente nelle gravidanze monozigotiche, le primipare hanno un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare la patologia rispetto alla gravidanza singola.

## POLIDRAMNIOS

Il 12% delle gravidanze multiple è complicato da polidramnios con associato rischio di parto pretermine aumentato. È più frequente nelle gravidanze monocorioniche e spesso si associa alla sindrome da trasfusione feto-fetale

---

<sup>6</sup> Zamani Z, Parekh U. Vanishing Twin Syndrome. [Updated 2021 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.

## CID

In seguito a morte endouterina di un feto potrebbe attivarsi la cascata coagulativa in risposta ai metaboliti provenienti dal feto morto. In questo modo aumenta il rischio per la madre di sviluppare una CID

### 1.1.5 RISCHI FETALI

IUGR	RISCHIO ASFISSIA
MEF	ANOMALIE CONGENITE CONCORDANTI E DISCORDANTI
MORTALITÀ NEONATALE	COLLISIONE IN TRAVAGLIO/ PO DEL SECONDO GEMELLO
PREMATURITÀ	TRAP – GEMELLO ACARDICO (twin reversed arterial perfusion)
TTTS (SINDROME DA TRASFUSIONE FETO-FETALE)	FETUS IN FETU
STUCK TWIN	MORTE DEL GEMELLO + CID DEL CO- GEMELLO
POLIDRAMNIOS-OLIGOAMNIOS	ANOMALIE DEL CORDONE

*Tabella 2 Rischi fetali associate alle gravidanze multiple*

I principali rischi fetali sono riassunti nella Tabella 2

## ABORTO

La morte di un feto può essere responsabile di esiti sfavorevoli per il gemello. Se si verifica nel I trimestre la prevalenza di aborto dell'altro gemello è del 5% (contro il 2% delle gravidanze singole)

Se invece avviene nel II o III trimestre il rischio di morte o deficit neurologici è del 5-10% nelle bicoriali, 25% nelle monocoriali. Il tessuto necrotizzato placentare rilascia citochine e prostaglandine che causano sindrome da coagulopatia fetale da consumo. Nella monocorionicità ripetuti episodi ipotensivi acuti dovuti al passaggio di sangue dal feto vivo verso l'unità feto-placentare del feto morto spiegano la percentuale più alta di MEF e deficit neurologici.

Le anomalie strutturali e cromosomiche sono concordanti nel 10% delle gravidanze bicoriali e 20% nelle monocoriali.

## TTTS

Nelle gravidanze monocoriali monoamniotiche durante la fase angiogenetica si formano anastomosi placentari artero-venose, veno-venose e artero-venose che vanno a costituire un quadro tipico chiamato circolazione intergemellare. Nel 15% dei casi si instaura uno squilibrio emodinamico che favorisce il gemello "ricevente" rispetto al gemello "donatore" configurando il quadro che prende il nome di TTTS, Sindrome da trasfusione feto-fetale. Questa situazione è dovuta a un alterato sviluppo placentare primitivo del gemello donatore con aumento delle resistenze periferiche. Il donatore quindi è ipovolemico e ipossico con marcato ritardo di crescita e riduzione di Liquido amniotico (oligoidramnios). Il ricevente è al contrario ipervolemico, il meccanismo di compensazione per l' aumentato volume plasmatico è la poliuria responsabile del richiamo di liquidi dal compartimento materno attraverso la placenta. Si instaura quindi nel ricevente un quadro di polidramnios e scompenso cardiaco ad alta gittata.

La gravità clinica è correlata all'epoca di insorgenza e all' entità del flusso attraverso le anastomosi.

La TTTS acuta è la più rara, comprende il 5% dei casi e comporta la morte rapida di uno o di entrambi i feti

La TTTS cronica se si presenta in epoca embrionaria può dare origine al feto acardico (TRAP); in epoca embrionaria tardiva o durante iniziale II trimestre può comportare la morte del gemello donatore (gemello papiraceo). In epoca più tardiva si ha un quadro di anemia e ipotrofia del donatore e ipervolemia del ricevente.

Se si instaura TTTS nelle ultime settimane di gravidanza questa si chiama subacuta e si osserva solo anemia del gemello donatore.

#### STUCK TWIN

Complica l'8% delle gravidanze gemellari, più frequente nelle monozigotiche come conseguenza della TTTS; nelle dizigotiche è una possibile conseguenza di processi infettivi, disfunzioni placentari, malformazioni, aneuploidie.

Il feto è bloccato contro la parete uterina in un sacco fortemente oligoidramniotico. L'altro gemello invece presenta un polidramnios importante. La morte per entrambi i gemelli ha incidenza dell'80%.

#### PREMATURITA'

Nelle gravidanze multiple il fattore più importante che determina la mortalità e morbosità perinatale è il parto pretermine. Per le gravidanze bigemine la frequenza è stimata fra il 40-50% anche se è stato rilevato che l'età gestazionale ottimale per il parto in termini di buon adattamento neonatale col minimo di mortalità e morbosità perinatale è compresa tra le 37 e le 38 settimane complete. Tenendo conto anche che la maturazione polmonare fetale nelle gravidanze multiple risulta anticipata di circa 10 giorni rispetto alle gravidanze singole si spiega facilmente il perché di tale affermazione.

## 1.2. IL PARTO PRETERMINE

Si definisce pretermine un parto che avviene prima della 37a settimana di gestazione.

Gli autori anglosassoni suddividono il parto pretermine in diverse categorie a seconda della settimana gestazionale in cui si verifica: si parla di *early preterm* per età gestazionali comprese tra 30 e 34 settimane, di *very early preterm* tra 26 e 30 e di *extremely preterm* al di sotto della 26esima settimana gestazionale

A tale classificazione se ne affianca un' altra che fa riferimento al peso del neonato: si parla di basso peso alla nascita se il peso è < 2550, peso molto basso se è inferiore a 1500g, peso estremamente basso se è inferiore a 1000g e peso incredibilmente basso se non supera i 750g.

Il parto pretermine è quasi sempre interpretabile come condizione patologica ed eziologica multifattoriale, dove convergono in varia misura componenti materne, fetali o collegate agli annessi fetali<sup>7</sup>. Circa tre quarti di tutti i parti pretermine iniziano spontaneamente dopo un episodio idiopatico di minaccia di parto pretermine, dopo rottura pretermine prematura delle membrane, in associazione con un episodio infettivo, o con beanza cervicale o con altre evenienze meno comuni<sup>8</sup>. La frequenza globale del parto pretermine oscilla tra il 6 e il 15% di tutti i parti e la sua frequenza specifica nelle diverse settimane di gravidanza aumenta mano a mano che procede l'età gestazionale.<sup>9 10</sup>

---

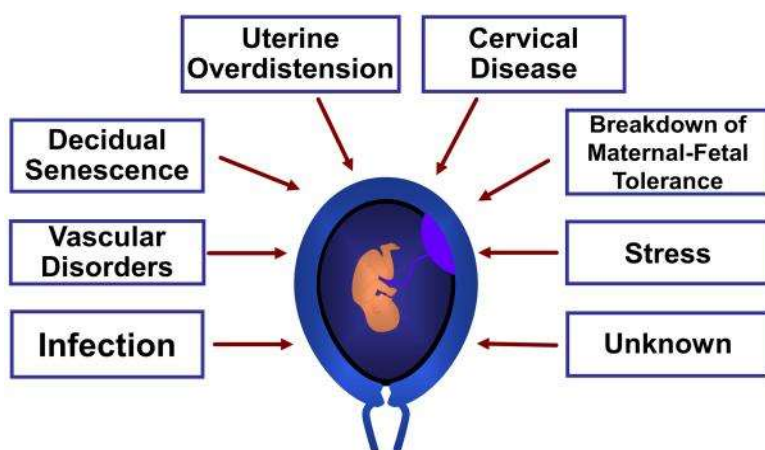
<sup>7</sup> C.M. SALAFIA E J.F. MILL, The value of placental pathology in spontaneous prematurity, in *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 1996, pp 89-98;

<sup>8</sup> Romero R, Dey SK, Fisher SJ (2014) Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 345, pp. 760-765

<sup>9</sup>D. ARDUINI E PIETROLUCCI, Il Parto Pretermine, in *Ginecorama*, 2008, 30, pp. 8-16;

<sup>10</sup> G. DASKALAKIS et al., *Prevention of spontaneous preterm birth*, Springer Nature, 2019

In circa il 50% dei casi il travaglio insorge spontaneamente con contrazioni e modificazioni della cervice a membrane integre, nel 30% dopo una rottura prematura delle membrane (pPROM)<sup>11</sup>, nel 20% dei casi viene indotto quando per una patologia materna (pre-eclampsia) e/o fetale (difetto/arresto di crescita) o per una condizione ostetrica (distacco di placenta, placenta previa, morte endouterina del feto) la prosecuzione della gravidanza comporta un rischio non accettabile per la madre e/o per il bambino.<sup>12</sup>



*Figura 3 Principali cause del parto pretermine*

La minaccia di parto pretermine è un concetto che comprende tutte le circostanze nelle quali è verosimile possa iniziare intempestivamente il travaglio di parto. Perciò si configura la minaccia di parto pretermine ogni volta che l' utero presenta segni di attività contrattile avvertita dalla donna, specialmente se coesistono fattori di rischio o fattori causali di parto pretermine. Il collo uterino è conservato e presenta l' orifizio esterno chiuso o con dilatazione inferiore a 3 cm.

<sup>11</sup> Hany Abdel-Aleem Omar M Shaaban Mahmoud A Abdel-Aleem, Cervical pessary for preventing preterm birth, 2013; Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth, in Lancet, 2008, 371, pp. 75–84

<sup>12</sup> G. PESCIOTTO, L. DE CECCO, D. PECORARI, N. RAGNI, Ginecologia e Ostetricia, SEU, Roma, 2017

Il travaglio di parto pretermine in atto invece frequentemente inizia con la rottura delle membrane molto prima che si manifesti l'attività contrattile uterina. Anche nel decorso del parto pretermine la dilatazione dell'orifizio uterino segue un andamento analogo alla curva cervimetrica del parto a termine. Il collo uterino è raccorciato e in genere dilatato oltre 3 cm e l'evoluzione dell'appianamento e della dilatazione procede nel tempo.

Il tasso di parto pretermine nella gravidanza gemellare prima delle 37, 34 e 32 settimane risulta essere rispettivamente del 41%, 13% e 7%.<sup>13</sup>

I percorsi assistenziali nei due casi variano in base alle condizioni materne e fetali, alla lunghezza del canale cervicale, alle settimane di gestazione e al peso stimato fetale.

Nel corso della gravidanza è molto importante conoscere se i feti crescono regolarmente e stabilire se presentano o meno segni di sofferenza, appurare se hanno raggiunto una maturità – soprattutto polmonare- tale da permettere buone possibilità di sopravvivenza. Le modalità per valutare il benessere fetale, la sua crescita e maturazione sono diverse: profilo biofisico, flussimetria su vasi fetali, valutazione dell'indice di liquido amniotico, cardiocografia antepartum, conteggio dei moti attivi fetali, valutazione di alcuni indicatori biochimici nel sangue e urine materne (hCG, hPL, Progesterone, Estrogeni) e indicatori biochimici della maturità fetale nel liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi transaddominale. Nonostante le moderne tecniche di valutazione delle condizioni fetali riescano a calcolare con sempre più accuratezza il benessere antenatale e fare stime del rischio alla nascita e post-natale, il parto pretermine è oggi un fenomeno molto discusso in quanto problematica non sempre curabile né prevenibile. La discussione rimane aperta anche dal punto di vista etico poiché con la ricerca e il progresso che questa comporta è possibile rianimare e tenere in vita neonati molto piccoli con un peso alla nascita molto basso e poche settimane gestazionali.

---

<sup>13</sup> Linee Guida SIGO, Gestione della Gravidanza Multipla, 2016



Il limite inferiore dei very low preterm che distingue il neonato pretermine dall'aborto varia nelle diverse Nazioni in funzione della legislazione vigente. In Italia il Comitato Nazionale di Bioetica nel 2008 ha dichiarato che appare eticamente inaccettabile, oltre che scientificamente opinabile, la pretesa di individuare una soglia temporale a partire dalla quale rifiutare, a priori, ogni tentativo di rianimazione. Non vi è un limite ideale che rifletta tutte le componenti epidemiologiche e i dilemmi che si associano a questo periodo di gestazione. Un gruppo congiunto della Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), NICHD, ACOG e American Academy of Pediatricians (AAP) nel 2014 ha suggerito di indicare come "perivable period" l'epoca gestazionale compresa tra 22 e 25 settimane, in cui la sopravvivenza varia per settimana da 6%, 26%, 55% e 72%. Circa l'85% dei parti prematuri appartengono alla classe late o moderate preterm, il 10% alla low preterm e solo il 5% alla very-low preterm. Nei paesi ad alto reddito, fra i due terzi e i tre quarti dei decessi neonatali si verifica nel 6-11% dei bambini nati vivi prima di 37 settimane (dati da EURO-PERISTAT 2008). I bambini nati prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione sono a rischio particolarmente elevato di esiti avversi, con tassi di mortalità infantile intorno al 10-15% e di paralisi cerebrale al 5-10%

Anche i neonati tra 32 e 36 settimane di gestazione hanno peggiori esiti alla nascita ed esiti secondari che si manifestano nel periodo infantile rispetto ai neonati a termine. Essere nati pretermine predispone inoltre i neonati ad un maggior rischio di mortalità prematura a distanza e di sviluppare malattie croniche. Molti Paesi hanno riportato un aumento dei tassi di parto pretermine negli ultimi due decenni e questo trend è stato di recente confermato da una survey globale dell'OMS. In Italia però i dati CEDAP 2018 riportano una percentuale di parto prematuro del 6.9% di cui il 75% tra 34 e 36 settimane. Nel 2019 il tasso è sceso al 6.7% di cui il 76% è rappresentato da parti pre-termine tardivi, pari al 5,1% dei parti totali; i parti estremamente pre-termine e molto pre-termine corrispondono allo 0,9% mentre il 93,3% delle nascite avviene tra la 37<sup>a</sup> e la 42<sup>a</sup> settimana. Per quanto riguarda il PN lo 0,9% dei nati ha un peso inferiore a 1500 grammi, il 6,2% ha un peso compreso tra 1500 e 2499 grammi, l'87,6% ha un peso tra 2500 e 3999 e il 5,2% supera i 4000 grammi di peso alla nascita.

### 1.2.1 IL BAMBINO PREMATURO

Da un punto di vista clinico il bambino prematuro può mancare del riflesso di suzione. Spesso prima della 34<sup>a</sup> settimana è necessario utilizzare l' alimentazione per gavage. Un' adeguata nutrizione è fondamentale per il neonato sia per favorirne la crescita che per fornire energia sufficiente alla respirazione e per consentire un adeguato sviluppo degli organi, in particolar modo il cervello e gli altri organi a rapida crescita.

Inoltre, il neonato pretermine presenta scarsi depositi di grasso e una notevole tendenza alla termodispersione per uno sfavorevole rapporto tra superficie corporea e peso. I suoi meccanismi di termoregolazione non sono in grado di compensare adeguatamente le variazioni di temperature esterne. In condizioni di temperature non ottimale l' organismo umano tenta di produrre calore aumentando il metabolismo e quindi il consumo di ossigeno. La secrezione di noradrenalina innesca un meccanismo di vasocostrizione sistemica e polmonare che comporta ipossia e acidosi.

Il prematuro poi è costituito da una percentuale maggiore di acqua rispetto al neonato a termine che viene rapidamente persa dopo la nascita mediante perspiratio insensibilis, urine e feci. Per evitare l' eccessivo calo ponderale che questo comporta è importante compensare le perdite con un' adeguata idratazione. È infatti ammesso un calo fino al 20% del peso neonatale alla nascita.

L' immaturità dei sistemi enzimatici associata agli scarsi apporti energetici spiega la tendenza di questi neonati a presentare ipoglicemia. D' altro canto più il neonato è prematuro e compromesso, più bassa è la sua tolleranza a carichi di glucosio e quindi riesce ad arrivare a stati di iperglicemia molto facilmente. Anche la funzionalità renale è immatura: l'incapacità di acidificare le urine favorisce l' acidosi. Particolarmente pericoloso il potassio a dosi aumentate può compromettere la funzionalità cardiaca e causare arresto cardiaco. Dall' altro lato si verifica nei primi giorni di vita una iponatriemia che si manifesta con apnee; un' eccessiva supplementazione di sodio può però causare danni a livello cerebrale.

La mortalità per infezione nei bambini prematuri è elevata sia a causa dell' immaturità del Sistema immunitario sia per le numerose procedure invasive cui sono sottoposti.

## PROBLEMI CARDIO-CIRCOLATORI

I problemi cardiocircolatori sono correlati all' asfissia. Questa causa ipossia e acidosi, responsabili dell' aumento delle resistenze polmonari e della mancata chiusura del dotto arterioso.

Una malattia legata all'immaturità vascolare degli occhi dei bambini nati prematuri è la Retinopatia del Pretermine (ROP). Nel corso della crescita i vasi sanguigni che portano il sangue alla retina possono andare incontro ad uno sviluppo anormale che è alla base della patologia. Il fenomeno della ROP può presentarsi di gravità lieve, non influenzando lo sviluppo visivo, o essere molto aggressivo con formazione di neovasi determinanti distacco della retina e cecità. L'incidenza della Retinopatia del pretermine negli ultimi anni è in aumento forse a causa della sopravvivenza di neonati di età gestazionale sempre più bassa. Oggi si è escluso che l'ossigenoterapia è la sola causa di questa patologia, ma non sono stati ancora ben definiti altri fattori tra i quali si evidenziano variazioni della concentrazione di anidride carbonica, crisi di apnea, sepsi, trasfusioni, esposizione a luce eccessiva nelle sale di degenza dei reparti di terapia intensiva.

Particolarmente a rischio sono i neonati con un peso alla nascita < 1500 gr e di età gestazionale inferiore alle 32 settimane. Trentasei settimane è l'età post-concezionale cui la malattia raggiunge il massimo grado di gravità per poi arrestarsi e regredire nei casi più favorevoli.

Circa il 20% dei prematuri d'età gestazionale <32 sett e/o <1500gr sviluppa una ROP. Di questi il 95% non necessita di trattamento, ma di controlli durante il ricovero o negli anni successivi. Solamente il 5% è sottoposto a trattamenti laser, crio o chirurgico per distruggere le aree retiniche prive di vascolarizzazione.

Spesso il neonato pretermine presenta una ridotta produzione di globuli rossi. La terapia dell'anemia consiste nell'apporto di ferro e in alcuni casi può essere necessario ricorrere a trasfusioni di sangue.

I neonati prima della 34<sup>a</sup> settimana possono inoltre sviluppare vari quadri di distress respiratorio non avendo sufficiente surfattante. Il tipico quadro di distress respiratorio è la malattia delle membrane ialine. Si instaura in questi bambini uno shunt sinistro-destro che sovraccarica il miocardio e causa scompenso cardiaco.

Se si considera il rapido sviluppo del Sistema Nervoso Centrale dalla 26<sup>a</sup> alla 40<sup>a</sup> settimana di vita fetale e la maturazione e la differenziazione delle aree corticali associate a questo periodo, non sorprende l'impatto negativo che l'interruzione dello sviluppo endouterino possa avere.

Sebbene le patologie neurologiche associate alla nascita pretermine siano molto variabili in funzione del tipo di prematurità, è possibile identificarne alcune tra le più ricorrenti.

Nelle patologie cerebrali si rivelano di primaria importanza le emorragie cerebrali (IVH) e la leukomalacia periventricolare (PVL) che interferiscono con lo sviluppo cerebrale normale del pretermine.

Tra la 26<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana gestazionale la matrice germinativa è irrorata da vasi sanguigni che permettono la produzione di cellule corticali apportando ossigeno. Poiché molte delle cellule corticali migrano, il tessuto diventa più fragile e suscettibile a potenziali emorragie. Le emorragie cerebrali- classificate per gradi- coinvolgono maggiormente la zona peri-interventricolare. Si presentano nel 40% dei prematuri con peso alla nascita inferiore ai 1500 g e settimana gestazionale inferiore alla 34<sup>a</sup>. Le sequele sono proporzionate al grado di spandimento emorragico. Dal momento che le fibre motorie per gli arti inferiori passano vicino alla matrice germinativa, una modesta emorragia può causare una diplegia spastica nota anche con il nome Sindrome di Little, il principale quadro di paralisi cerebrale associato alla prematurità.

Un' emorragia massiva può invadere il Sistema ventricolare, causando idrocefalo o può coinvolgere il parenchima cerebrale provocando una tetraplegia spastica e un grave ritardo mentale.

Tra le 32 e 34 settimane gestazionali lo strato germinativo si riduce e aumenta il flusso ematico nelle zone mediali della corteccia. Variazioni della pressione arteriosa tendono a causare piccole emorragie multiple nelle aree della superficie corticale provocando danno diffuso.

Il Snc del neonato pretermine è inoltre molto sensibile alla compressione esterna. Se questa agisce sul cervelletto può provocare un' emorragia intercerebellare con il conseguente sviluppo a distanza di sequele neurologiche da danno cerebellare.

L' altra patologia, la leukomalacia periventricolare, è dovuta alla necrosi della sostanza bianca localizzata all' angolo supero esterno dei ventricoli laterali e posteriormente a livello delle radiazioni ottiche e acustiche. L' età tipica della lesione è tra le 24 e 36 settimane. L'entità della compressione varia e perciò anche i sintomi neurologici, neuromotori e sensoriali sono di diversa gravità. I più importanti sono la diplegia spastica e l' insufficienza mentale

#### NEC

Un' altra complicanza dovuta al pretermine è l' enterocolite necrotizzante (NEC) caratterizzata da necrosi intestinale a livello della mucosa o persino più profonda. È l'emergenza gastrointestinale più frequente nei neonati. La sintomatologia comprende intolleranza alimentare, letargia, anomalie nel tratto dell' ileo, instabilità termica, eruttazione, vomito biliare, ematochezia, comparsa di sostanze riducenti nelle feci, apnea e, talvolta, sintomi da sepsi. La diagnosi è clinica e viene confermata con gli studi di imaging. Il trattamento è principalmente di supporto e comprende aspirazione nasogastrica, liquidi parenterali, nutrizione parenterale totale, antibiotici, isolamento nei casi di infezione e, a volte, chirurgia.

Oltre il 90% dei casi di enterocolite necrotizzante si verifica nei neonati prematuri. Essa si verifica in circa l'1-8% dei ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale.

I fattori di rischio generali per l'enterocolite neonatale necrotizzante oltre alla prematurità comprendono rottura prolungata delle membrane con amnionite, asfissia alla nascita, SGA, anemia, exanguinotrasfusione, alterazione del microbioma intestinale (disbiosi), alimentazione con latte non umano. Anche una cardiopatia congenita che determina una ridotta perfusione sistemica o una desaturazione arteriosa di ossigeno può indurre un'ipossia/ischemia intestinale e quindi predisporre all'enterocolite necrotizzante.

Sebbene l' eziologia dell'enterocolite necrotizzante non è certa, l'aumento della permeabilità, l' immaturità del tratto intestinale e del sistema immunitario sono fattori predisponenti. Si ipotizza che un danno ischemico interessi l'intestino causando un aumento della permeabilità intestinale e lasciando l'intestino esposto alle invasioni batteriche. L'enterocolite necrotizzante si verifica raramente prima che l'alimentazione enterale abbia avuto inizio ed è meno diffusa tra i neonati allattati al seno. Una volta iniziata l'alimentazione orale si fornisce un ampio substrato per la proliferazione intraluminali dei batteri che possono penetrare la parete intestinale danneggiata, producendo idrogeno.

La necrosi inizia nella mucosa e può progredire fino a coinvolgere l'intero spessore della parete intestinale, determinando una perforazione intestinale con conseguente peritonite e, spesso, presenza di aria libera intra-addominale. La perforazione avviene in genere a livello dell'ileo terminale; il colon e la parte prossimale del tenue sono interessati con minore frequenza. La sepsi si manifesta nel 20-30% dei casi.

I neonati possono presentarsi con difficoltà di alimentazione e ristagno sanguigno o gastrico biliare (dopo i pasti) che può progredire fino all'emesi biliare, ileo con distensione addominale o con sangue nelle feci visibile. La sepsi si può manifestare con letargia, instabilità termica e/o aumentate crisi di apnea e acidosi metabolica.

La diagnosi viene fatta con Ricerca di sangue nelle feci e RX addominale

L'ecografia è sempre più utilizzata nei casi di enterocolite necrotizzante al posto della radiografia. Con l'ecografia si ha la capacità di esaminare lo spessore della parete intestinale, la pneumatosi intestinale e il flusso sanguigno.

Il trattamento consiste nell'arresto dell'alimentazione, aspirazione nasogastrica, rianimazione con liquidi e somministrazione di antibiotici ad ampio spettro. Il trattamento non chirurgico è sufficiente in oltre il 75% dei casi. Si somministrano per via parenterale soluzioni di colloidali o cristalloidi per sostenere il circolo, poiché un processo infiammatorio e una peritonite possono determinare una perdita considerevole di liquidi.

La nutrizione diviene totalmente parenterale. Nei casi più gravi si interviene mediante chirurgia o drenaggio percutaneo.

Il tasso di mortalità è del 20-30%.

Nei casi di sopravvivenza le stenosi intestinali sono le più frequenti complicanze a lungo termine dell'enterocolite necrotizzante, verificandosi nel 10-36% dei casi. Le stenosi di solito si manifestano entro 2 o 3 mesi dall'episodio di NEC; sono più comunemente riscontrate nel colon, specialmente sinistro.

L'asportazione chirurgica è necessaria in < 25% dei neonati. Indicazioni assolute sono la perforazione intestinale (pneumoperitoneo), i segni di peritonite (assenza della peristalsi, difesa addominale e dolorabilità o eritema ed edema della parete addominale) o aspirazione di materiale purulento dal cavo peritoneale. L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione in caso di peggioramento delle condizioni cliniche e dei dati di laboratorio nonostante la terapia medica.

I neonati a rischio devono essere nutriti con latte materno, e le poppate devono iniziare con piccole quantità e aumentate secondo protocolli standardizzati. I probiotici aiutano a prevenire l'enterocolite necrotizzante, anche se altri studi sono necessari prima che essi possano essere raccomandati routinariamente.

Il trattamento antenatale con corticosteroidi oltre a ridurre il rischio di NEC del 50%, previene il rischio di RDS del 34%, di emorragia intraventricolare (IVH) del 45% e di infezione nelle prime 48 ore di vita del 40%. con un singolo ciclo di corticosteroidi prenatali il rischio di morte neonatale diminuisce del 31%.<sup>14</sup>

Nonostante il miglioramento della qualità delle cure materno-neonatali e una risposta positiva del prematuro alle terapie intensive, secondo una ricerca norvegese (Swamy et al.,2008) I nati pretermine hanno un aumentato rischio di mortalità nell' infanzia ed in età adolescenziale, una ridotta capacità riproduttiva in età adulta e un rischio aumentato di avere a loro volta un parto pretermine.

Oltre che da un punto di vista clinico, il parto pretermine ha un peso dal punto di vista sociale dato che è causa di circa 3\4 delle morti neonatali non dovute a malformazioni, comporta un rischio aumentato di minorazione neurologica più o meno grave, ritardo dello sviluppo, delle anomalie uditive e visive e delle broncopneumopatie croniche.

### **1.2.2 PARAMETRI PREDITTIVI DI PARTO PRETERMINE**

L' integrità anatomica e funzionale del collo e del segmento uterino inferiore è un presupposto importante per l' evoluzione della gravidanza. La beanza cervicale può essere causata da traumi come lacerazioni ostetriche in parti precedenti, o da pregressi interventi chirurgici quali conizzazione e dilatazione forzata del canale cervicale; può essere parte del quadro di una malformazione uterina anche poco evidente oppure avere causa idiopatica (talvolta potrebbe essere collegata con un' anomalia congenita del tessuto connettivo)

Il criterio diagnostico più importante è l' anamnesi di uno o più aborti tardivi o parti pretermine preceduti da rapida dilatazione cervicale in assenza completa o quasi di contrazioni uterine dolorose.

---

<sup>14</sup> RACCOMANDAZIONI SIMP, 2017; Xiong T, Maheshwari A, Neu J, et al : An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. Neonatology 13:1–11, 2019.

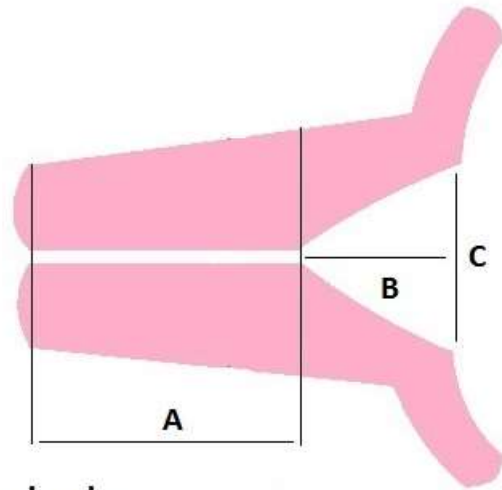


Se l' evento compare già alla prima gravidanza e si ripete in tutte le successive è bene sospettare l' esistenza di un fattore idiopatico o malformativo. Quando invece la prima gravidanza giunge a termine e poi la durata delle gravidanze successive progressivamente diminuisce fino al quadro dell' aborto tardivo si deve considerare la presenza di traumi diversi che in successione si sono verificati e le cui conseguenze si sommano. In alcune donne, infine, dopo una o più gravidanze portate a termine si osserva un parto pretermine o un aborto tardivo, cosa che suggerisce l' intervento di un singolo trauma grave, identificabile spesso con un' accurata anamnesi (parto distocico e operativo, lacerazione ostetrica del collo dell' utero ecc). Molto meno frequentemente si registra l' anamnesi ostetrica remota di protrusione prolungata della borsa amniocoriale in vagina attraverso il canale cervicale parzialmente dilatato in assenza di contrazioni uterine.

Nella beanza cervicale si verifica inizialmente una *patologica e intempestiva accentuazione del meccanismo permissivo in assenza di contrazioni uterine* (G. Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni, 2017), viene meno la funzione di contenimento esercitata dal collo e dal segmento uterino inferiore in maniera progressiva e continua. Ciò determina la manifestazione di una competenza cervicale più o meno ridotta con diverse ripercussioni sull' evoluzione della gravidanza.

In condizioni extra-gravidiche si considera segno di beanza cervicale la possibilità di introdurre nel canale cervicale un dilatatore di Hegar numero 7 o 8 senza percepire resistenza nè provocare dolore.

Il carattere morfologico più significativo è la cervicometria misurata con ecografia transvaginale in corso di gestazione. Tuttavia numerose variabili del meccanismo propulsivo del parto entrano in gioco e interagiscono in modo differente a secondo del rapporto di potenza che si stabilisce tra il meccanismo propulsivo e il meccanismo permissivo.



**A = CL funzionale**  
**B = lunghezza del funneling**  
**C = larghezza del funneling**  
**A+B = CL Totale**  
**PF = B/CL Totale x 100**

## cervice uterina

*Figura 4 Parametri Valutabili con ecografia transvaginale*

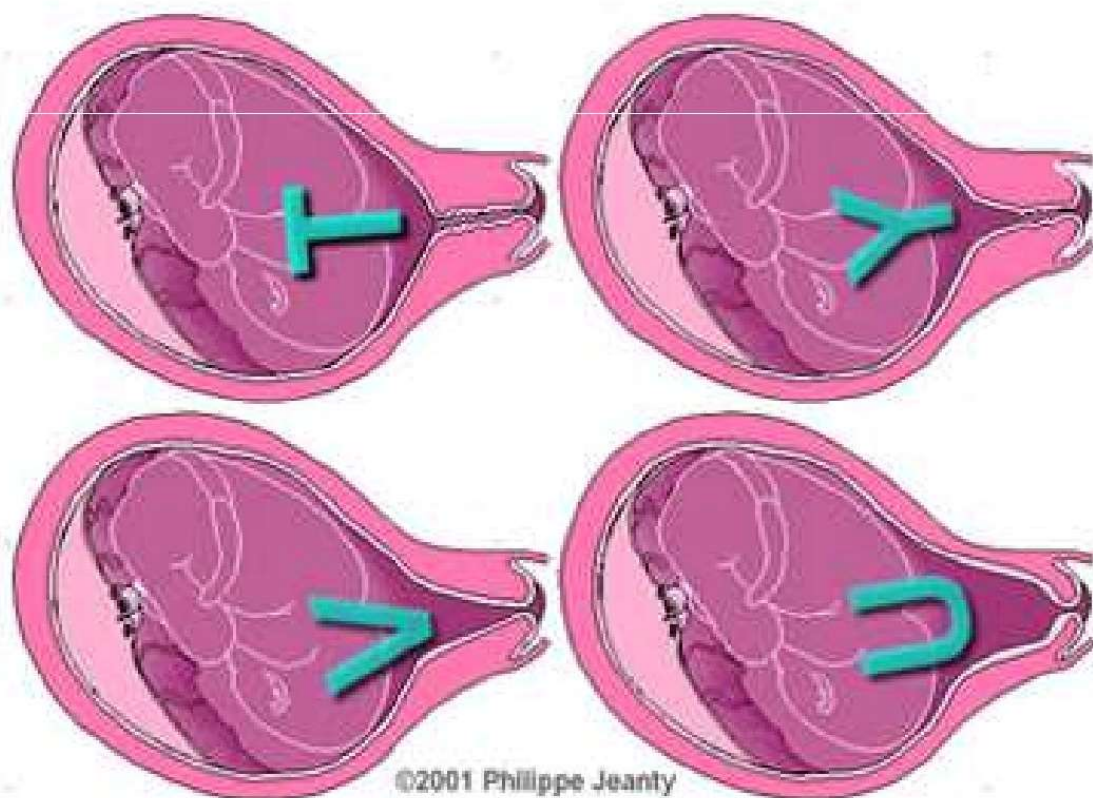
Nell'ambito di una popolazione ostetrica con rischio di parto pretermine noto, una cervicometria di 30 mm a 24 settimane gestazionali in gravidanza singola il rischio di parto pretermine raddoppia rispetto a donne con cervicometria uguale o maggiore di 40 mm; se il canale cervicale a 24 settimane gestazionali è lungo 12-15 mm il rischio relativo è almeno sei volte superiore (Danti, 1997)

In linea generale, tanto più precocemente si evidenzia un raccorciamento del canale cervicale, tanto maggiore è il rischio di parto pretermine e tanto minore di conseguenza è l'età gestazionale alla quale la gravidanza si interromperà. (G. Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni, 2017)

<b>Cervicometria (mm)</b>	<b>Rischio di PP prima della 20<sup>a</sup> settimana (%)</b>	<b>Rischio di PP tra la 20<sup>a</sup> e la 24<sup>a</sup> settimana (%)</b>
15	62	56
20	28	30
22	20	15
25	12	9
27	10	6
30	6	4,6

*Figura 5 Correlazione cervicometria e percentuale rischio di parto pretermine, DEWHURST et al. Trattato di Ostetricia e Ginecologia. 2012*

Dal punto di vista morfologico normalmente l'immagine ecografica che il canale cervicale forma con il contorno della cavità uterina contenente il sacco gestazionale è un'immagine paragonabile a una T maiuscola. A mano a mano che il canale si accorcia e si svasa nella sua parte craniale, l'immagine evolve verso quella di una Y maiuscola con le due branche divergenti più o meno distanziate (immagine ad imbuto o funneling). Quando il canale cervicale residuo è quasi scomparso l'immagine ricorda quella di una V ed infine quello di una U aperta in senso craniale (Berghella et al., 2007) Un criterio prognostico secondario aggiuntivo è l'accentuazione dello svasamento craniale del canale cervicale premendo moderatamente sul fondo uterino.



*Figura 6 Funneling*

### 1.3 IL PESSARIO

Poco meno di trent'anni fa Romero e altri <sup>15</sup> proposero una classificazione eziologica del parto pretermine individuando 3 macrocause: fattori uterini, attivazione della membrana deciduale, e maturazione cervicale precoce. Nonostante la ricerca sempre più numerosa il tasso di PPT aumenta di anno in anno e comprende una grossa fetta dei costi ospedalieri nei reparti di ostetricia.

Per secoli i pessari vaginali sono stati utilizzati nel trattare il prolasso uterino o della volta vaginale. Nel 1959 Cross descrisse per la prima volta l'impiego del pessario in 13 pazienti con una storia di lacerazioni cervicali, insufficienza cervicale o utero didelfo.

Vitsky negli anni 60 del '900 descrisse l'utilizzo del pessario di Hodge e postulò che la riduzione della pressione dell'OUI previene la protrusione delle membrane. In quegli stessi anni Oster e Javert utilizzarono il pessario di Hodge in un campione di 29 pazienti con incompetenza cervicale riportando un minor rischio di sepsi materna e sanguinamento rispetto al cerchiaggio.

Nel 1878 i tedeschi Jorde e Hamann svilupparono un pessario a farfalla con diametro minore verso la sinfisi, e diametro maggiore verso il sacro. Di materiale plastico o di silicone questo pessario che circonda la portio causa spesso dolore non solo all'inserzione ma anche durante la terapia.

A cavallo tra gli anni '70 e gli anni '80 Hans Arabin progettò un pessario circolare a cono in silicone. La forma a cupola che vuole assomigliare al fornice vaginale ha lo scopo di circondare la cervice il più vicino possibile al SUI. L'estremità più piccola piatta va rivolta verso la cervice, mentre l'anello più grande distale è rivolto verso la vagina. L'innovazione di questo pessario sta nella sua azione: non solo supporta e comprime, ma

---

<sup>15</sup> Romero R., Mazor M., Munoz H., Gomez R., Galasso M., Sherer DM. The preterm labor system. Ann N Y Acad Sci 1994; 734: 414-429.

inclina la cervice e possibilmente la ruota verso il sacro; inoltre non richiede anestesia e l'inserzione o la rimozione sono di facile esecuzione.

Nel 1990 Quaas et al pubblicarono uno studio osservazionale di 107 pazienti portatrici di pessario profilattico o terapeutico. Il 92% delle donne arrivarono alla 36esima settimana gestazionale senza complicazioni.

Le ipotesi riguardo alla possibile capacità di prevenire il ppt e la rottura pretermine prematura delle membrane attribuibile al pessario di Arabin sono varie. Esami clinici e a ultrasuoni hanno suggerito che il pessario abbraccia la cervice e cambia l'inclinazione del canale cervicale in relazione all'utero causando un angolo utero-cervicale più acuto finché rimane in situ.

Questo cambiamento previene la pressione diretta sulle membrane a livello del SUI e sulla cervice stessa. Inoltre il pessario può prevenire la dilatazione del segmento uterino interno che si associa frequentemente alla dissociazione di amnio e corion. È risaputo che le membrane fetali sono suscettibili allo stress meccanico e a lesioni da infezioni e/o infiammazioni di grado variabile in parte dovuto alla disposizione genetica<sup>1617</sup>.

L'impatto di un device puramente meccanico potrebbe perciò variare tra popolazioni o tra i singoli individui con manifestazioni cliniche di minaccia di parto pretermine.

Un'altra ipotesi va a considerare l'azione di protezione del pessario sul tappo mucoso che svolge un'azione importante nel mantenimento della gestazione proteggendo la cavità intrauterina dalle infezioni ascendenti.<sup>18 19</sup>

---

<sup>16</sup> Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1444-1455.

<sup>17</sup> Romero R., Friel LA et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 361.e1-30.

<sup>18</sup> Becher N. et al. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 502-513.

Studi clinici hanno dimostrato che un utilizzo prolungato di pessario aumenta il rischio di edema cervicale e diminuisca il riflesso di Ferguson, il feedback positivo in cui la pressione sulla cervice o sulle pareti vaginali stimola l'ipotalamo e la ghiandola pituitaria, provocando il rilascio di ossitocina e quindi le conseguenti contrazioni.

Per garantire un adattamento ottimale alle caratteristiche individuali della paziente sono disponibili diverse misure del pessario. Comunemente il diametro interno del pessario si aggira tra i 32 e i 35 mm; il diametro esterno invece è compreso tra i 65 e 70 mm. Ci sono differenze sostanziali nell'altezza del pessario (17, 21, 25, 30 mm) che vanno a considerare le dimensioni uterine ed eventualmente il grado di prolasso.

Un diametro interno di 32 mm è in genere applicato nel primo trimestre dopo conizzazione e nel secondo o terzo trimestre in pazienti senza funneling.

In quelle pazienti con funneling a U o V si preferisce inserire pessari con diametro interno di 35 mm per limitare la pressione sulle membrane e per minimizzare il rilascio di prostaglandine durante l'inserimento.

La scelta del diametro esterno è data dalla parità della donna : 65 mm si utilizza nelle primigravide e nullipare, 70 mm in donne che hanno partorito almeno una volta.

Pessari alti 17-21 mm vengono utilizzati in pazienti in gravidanze singole al primo o secondo trimestre. Si predilige il pessario con altezza di 25 mm in gravidanza multipla o polidramnios e da 30 mm in pazienti con sintomi di prolasso uterino in gravidanza.

Uno schema riassuntivo è proposto nella Tabella 3.

---

<sup>19</sup> Lee DC, Romero R., et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. J Proteomics, 2011; 74: 817-827.

Clinical situation & results from TVS	Proximal inner diameter		Distal outer diameter		Height			
	32 mm	35 mm	65 mm	70 mm	17 mm	21 mm	25 mm	30 mm
Short cervix 2 <sup>nd</sup> trimester								
Singleton								
No or Y-shaped funneling								
Nulliparous	✓		✓				✓	
Parous	✓			✓			✓	
V- or U-shaped funneling								
Nulliparous		✓	✓				✓	
Parous		✓		✓			✓	
Twins								
No funneling								
Nulliparous	✓		✓					✓
Parous	✓			✓				✓
V- or U-shaped funneling								
Nulliparous		✓	✓					✓
Parous		✓		✓				✓
Short cervix (e.g. after cone biopsy) 1 <sup>st</sup> trimester								
Singleton								
Nulliparous	✓		✓		✓			
Parous	✓			✓	✓			
Twins								
Nulliparous	✓		✓				✓	
Parous	✓			✓			✓	
Additional signs of 'prolapse' in any patient								
Nulliparous		✓	✓					✓
Parous		✓		✓				✓

Definition of 'short cervix' is relative and centile values specific for gestational age and different populations are preferred for definition of cut-off values. TVS, transvaginal sonography.

### Tabella 3 Dimensioni del pessario di Arabin nelle differenti situazioni cliniche.

Prima del posizionamento è utile visionare la cervicometria, eventuale funneling e risultati di test specifici di markers sierologici o cervicovaginali: fibronectina e IL-6, IL-8

E' consigliato richiedere un tampone cervico-vaginale preventivo e trattare un tampone positivo secondo i protocolli locali per pazienti senza pessario.<sup>20</sup> Non c'è bisogno di usufruire di anestesia o analgesia o attendere i risultati del tampone prima di posizionare il pessario.

<sup>20</sup> Goya M., Practorna L., Merced C., Rodo C., Valle L., Romero A., Juan M., Rodriguez A., Munoz B., Santacruz B., Bello-Munoz JC., Llurba E., Higuera T., Cabero L., Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix: an open label randomized controlled trial. Lancet 2012; 379; 1800-1806



Il pessario è ricoperto di uno strato di crema antibatterica, gel o liquido per facilitare la procedura e l' inserzione fungendo anche da lubrificante.

Il pessario viene schiacciato tra le dita e inserito longitudinalmente nell' introito. Una volta in vagina si rilascia il pessario in modo da avere il diametro minore verso la cervice. Si spinge la parte prossimale della cupola verso il fornice fino a che la cervice è completamente accerchiata. La parte anteriore del pessario viene sospinta leggermente verso il sacro. E' raccomandato chiedere alla paziente di alzarsi e camminare immediatamente dopo l' inserzione per indagare su eventuali dolori o fastidi, se inserito correttamente il pessario non dovrebbe arrecare alcun discomfort alla donna in caso contrario è bene rivalutare la corretta posizione e le dimensioni del pessario. In seguito è bene esaminare di nuovo la paziente clinicamente e/o mediante sonografia, eventualmente anche mediante controllo con speculum per una sicurezza maggiore in alcune pazienti. Nelle donne con funneling ampio sarebbe da evitare visita vaginale mediante esplorazione digitale.

Il pessario in genere viene rimosso intorno alle 37 settimane. Se ci sono segni di edema è bene avvertire la donna che la procedura può essere dolorosa. Se si verificano perdite ematiche o la donna riferisce dolore è raccomandato visualizzare la portio con speculum e/o eseguire uno striscio cervicale per escludere lacerazioni ed erosioni. In assenza di segni sospetti il pessario può essere reinserto previo lavaggio con acqua corrente.

Il pessario deve essere rimosso quando ci sono segni di parto imminente. Contrazioni di grande intensità richiedono la rimozione del pessario per ovviare alla pressione crescente sulla cervice con rischio associato di lesioni e congestione venosa.

In caso di pPROM confermata da test il pessario può rimanere in situ solo in assenza di corionamniosite e contrazioni specialmente in età gestazionali precoci.

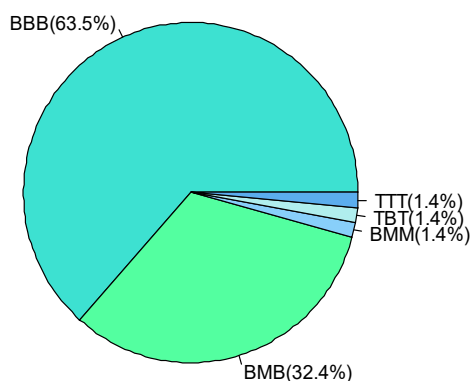
## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 CAMPIONE, LUOGHI, TEMPO E METODO

Questo studio retrospettivo caso-controllo è stato condotto su tutte le donne prese in carico presso la struttura di secondo livello con terapia intensiva neonatale (Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy) a partire da Gennaio 2016 fino a Giugno 2021 per minaccia di travaglio pretermine con membrane integre tra le 24+0 e 33+6 settimane gestazionali.

Il campione preso in esame consta di 75 donne in gravidanza multipla; tra queste 44 (63.5%) bicoriali biamniotiche, 24 (32,4%) monocoriali biamniotiche e 1 (1,4%) monocoriale monoamniotica.

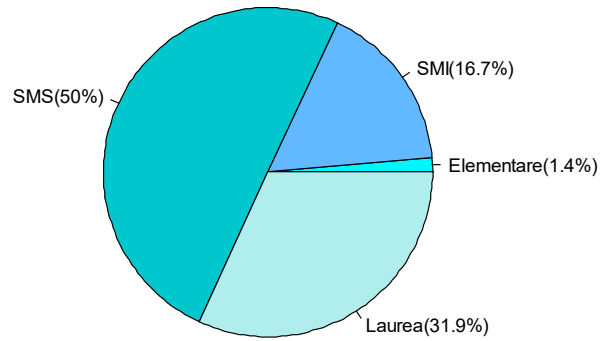
**Distribuzione percentuale del tipo di gravidanza plurima**



*Figura 7 Distribuzione percentuale delle gravidanze multiple nel campione*

Per quanto riguarda il grado di istruzione, il campione comprende una maggioranza di donne diplomate (50%) e laureate (31,9%).

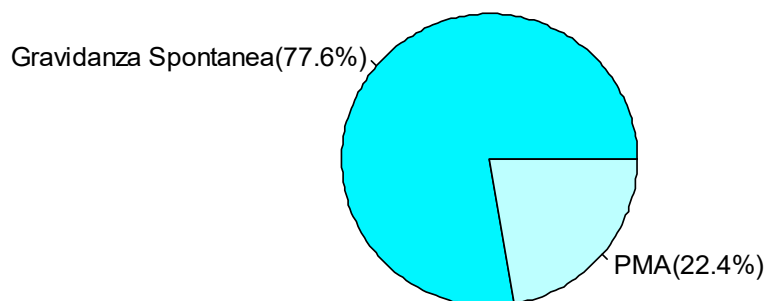
### Distribuzione percentuale del titolo di studio nel campione



*Figura 8 Distribuzione percentuale della scolarità del campione*

Dallo studio inoltre è emerso che solo una minoranza delle gravidanze multiple osservate è stata ottenuta con metodiche di procreazione medicalmente assistita (22,4% vs 77,6%)

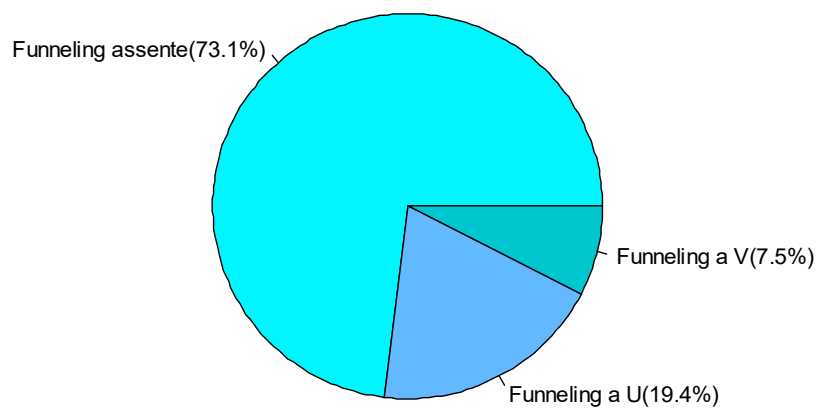
## Distribuzione percentuale della Procreazione Medicalmente Assistita



*Figura 9 Distribuzione percentuale della gravidanza indotta mediante Procreazione medicalmente assistita nel campione*

Inoltre 49 (73,1%) non sono complicate da funneling, 13 (19,4%) hanno funneling a U e una minoranza 5 (7,5%) presenta funneling a V.

### Distribuzione percentuale del Funneling



*Figura 10 Distribuzione percentuale della presenza e del tipo di Funneling nel campione*

Dopo lo studio e la ricerca di cartelle cliniche cartacee e di referti del Pronto Soccorso Ostetrico informatizzati è stato realizzato un database in Microsoft Excel con la relativa legenda.

Il database è stato poi importato in R studio mediante il quale sono stati realizzati i grafici di cui sopra.

## **2.2 VARIABILI**

Le variabili prese in considerazione comprendono: età materna, BMI, etnia , abitudine al fumo, grado di istruzione, dipendenza da sostanze stupefacenti, procreazione medicalmente assistita, storia di precedenti travagli pretermine, pPROM, cerchiaggio cervicale, aborto tardivo, precedente chirurgia cervicale (es. curettage, conizzazione), intervallo tra gravidanze, polidramnios, malformazioni uterine, fibromatosi uterina, complicazioni ostetriche (es. disordini ipertensivi, diabete gestazionale), cervicometria, funneling, infezioni del tratto genitale, infezioni del tratto urinario, peso fetale stimato, modalità di parto, peso nudo alla nascita, apgar a 1' e 5', esami ematici.

## **2.3 STRUMENTI**

### **2.3.1 APGAR**

La valutazione clinica immediata e globale della vitalità del neonato viene effettuata quasi universalmente con il sistema a punteggio proposto dall' anestesista americana Virginia Apgar nel 1953.

L' universalità di questo sistema è data dalla facile riproducibilità in diversi contesti purché si usi un minimo di attenzione. Il punteggio non soltanto fornisce un criterio per giudicare in maniera oggettiva la condizione neonatale e per valutare l' efficacia delle manovre rianimatorie, ma consiste anche in un' utile base per stabilire confronti e compilare statistiche.

Inizialmente il punteggio di Apgar si basava sulla valutazione semiquantitativa di cinque variabili, 60 secondi dopo la nascita. In seguito è entrata nell' uso una rivalutazione a 5 minuti ed eventualmente ad intervalli più lunghi dal parto per indicare la progressiva evoluzione dei sintomi considerati.

Il punteggio totale deriva dalla somma dei punti attribuiti a ciascuna delle cinque variabili.

Si considerano sani i neonati con punteggio da 7 a 10; moderatamente depressi quelli con punteggio da 4 a 6 e gravemente depressi quelli con punteggio da 0 a 3.

Quando a 5 minuti è minore di 7 un punteggio addizionale deve essere attribuito ogni 5 minuti fino ai 20 minuti dal parto.

I neonati pretermine hanno un maggior rischio di basso Apgar alla nascita poiché presentano un deficit di surfattante, un cervello immaturo, debolezza muscolare, cute sottile e permeabile, una più alta probabilità di infezione, vasi cerebrali fragili, scarso volume ematico circolante e tessuti più sensibili a danno ipossico. Nei neonati pretermine con età gestazionale inferiore a 33 sg o con PN inferiore a 1500 g un basso punteggio di Apgar può essere rilevato anche in assenza di asfissia (Fanaroff et al., 2004)

I parametri da prendere in considerazione sono riassunti nella Tabella 4

**Table 1:Apgar Scoring:**

	Sign	Score		
		2	1	0
A	Appearance (skin colour)	Normal over entire body	Normal except extremities	Cyanotic or pale all over
P	Pulse(heart rate)	>100 bpm	<100bpm	Absent
G	Grimace response(reflexes)	Sneezes, coughs, pulls away	Grimaces	No response
A	Activity (muscle tone)	Active	Arms and legs flexed	Absent
R	Respiration (breathing rate and effort)	Good, crying	Slow, irregular	Absent

*Tabella 4 Score di Apgar*

### 2.3.2 PESO STIMATO

Il peso fetale viene calcolato a partire dai parametri biometrici. Esistono diverse formule e nomogrammi che utilizzano combinazioni di diametro biparietale, circonferenza cranica, circonferenza addominale e FL. Tra le formule di comune impiego per il peso fetale vi sono quelle di Shepard e Hadlock. La formula di Shepard predice il peso fetale entro il 10% del peso effettivo nell'85% dei casi; si calcola a partire dal diametro biparietale e dalla circonferenza addominale.

La formula di Hadlock si calcola valutando diametro biparietale, circonferenza cranica, circonferenza addominale e lunghezza femore. Con questa formula l'errore casuale diminuisce del 15-25% rispetto ai modelli che fanno uso di due parametri. Un numero



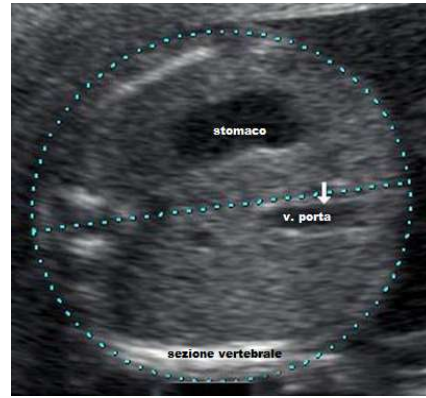
superiore a 4 parametri per il calcolo del peso fetale diminuisce l' accuratezza del dato per l' errore legato a ognuno di essi. La maggior parte dei moderni strumenti ecografici è dotata di software che calcolano automaticamente il peso fetale, se non è disponibile una funzione di questo tipo si può fare riferimento a tabelle di nomogrammi  $2 \times 2$  che utilizzano due parametri biometrici per fornire una stima del peso fetale (per es. diametro biparietale e circonferenza addominale, o circonferenza addominale e FL). La stima ecografica del feto va poi modulata in base alle settimane gestazionali, al peso e all' altezza materna. Ciò consente una maggiore accuratezza nella diagnosi che porta l' errore medio assoluto al 3,6%.



Figura 11 Misurazione BPD e CC



*Figura 12 Misurazione Lunghezza della diafisi femorale*



*Figura 13 Misurazione Circonferenza addominale*

### 2.3.3 BMI

Il Body Mass Index noto in Italia con la sigla IMC (Indice di Massa Corporea) , è una misura che indica lo stato nutrizionale negli adulti. Viene definito come il rapporto tra il peso in kg e il quadrato dell' altezza in metri (kg/m<sup>2</sup>).

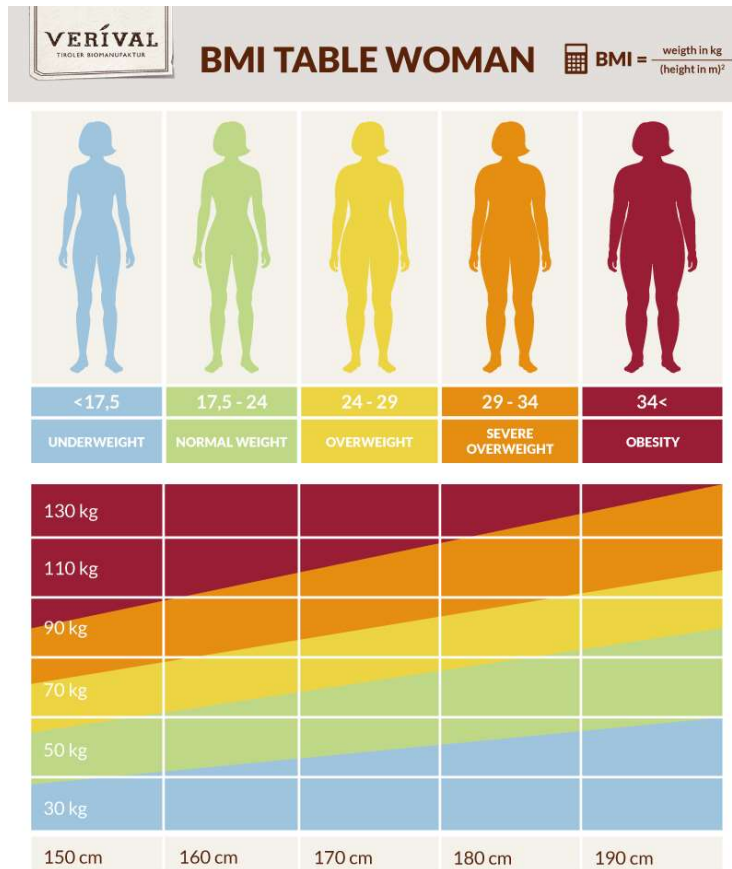


Figura 14 Stato di Nutrizione

Un eccessivo incremento ponderale in gravidanza è stato associato a basso punteggio di Apgar al 5', ipoglicemia, policitemia, sindrome da Aspirazione di meconio, LGA (Hedderson 2006; Stotland 2006). Nelle donne obese, un basso incremento ponderale ha mostrato una riduzione del rischio di preeclampsia, ricorso a taglio cesareo o parto operativo, e macrosomia; mentre un eccessivo aumento ponderale è associato a aumentato rischio di taglio cesareo per tutte le classi di Indice di massa Corporea (Cedergren 2006).

### 3. ANALISI

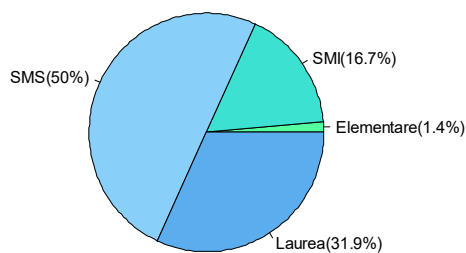
Sono state osservate 75 donne in stato di gravidanza che si trovavano tra le 24 e 33+6 settimane di gestazione. Sono state escluse donne che hanno partorito entro 24 ore dal primo ricovero, con pPROM, segni di corionamniosite (iperpiressia, tachicardia materna, liquido amniotico maleodorante e/o tinto, dolore uterino), placenta previa o accreta, protrusione del sacco dall'OUE, con perdite ematiche vaginali e con una storia di PPT.

La maggioranza delle donne del campione sono caucasiche (88% vs 10.6% africane e 1.3% cinesi).

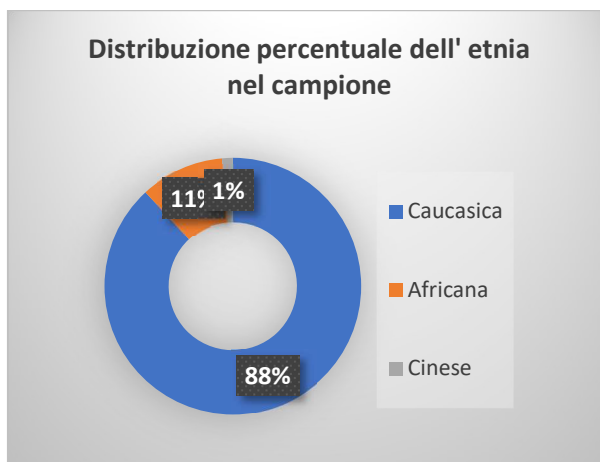
La moda statistica della variabile età nel campione è di 33 anni, il livello di istruzione è medio-alto: per lo più sono diplomate (50%).

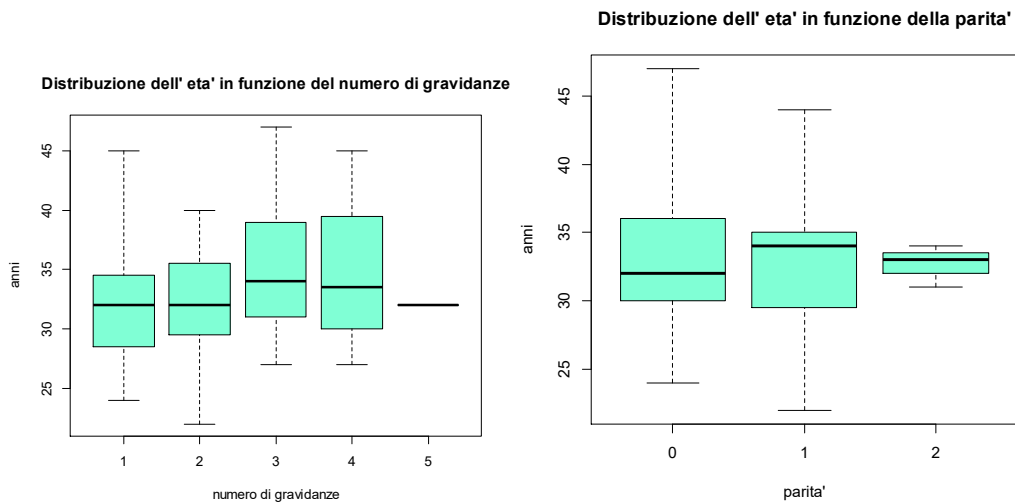
La mediana dei giorni di ricovero è di 12 (7-23) giorni.

Distribuzione percentuale del grado di istruzione



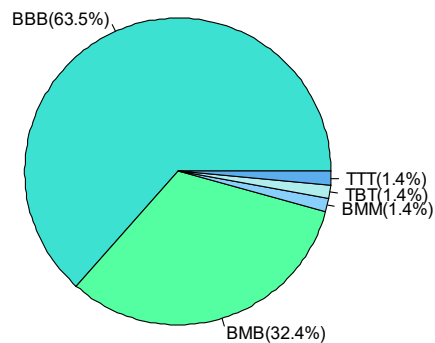
Distribuzione percentuale dell'etnia nel campione



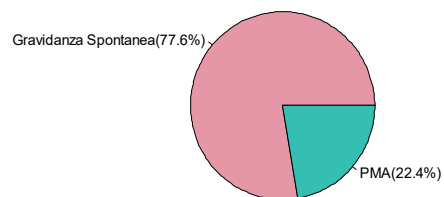


Il 63.3% delle gravidanze sono BBB (Bicoriali Biamniotiche) e il 32.4% BMB (Monocoriali Biamniotiche); le gravidanze BMM (Monocoriali Monoamniotiche) rappresentano solo una piccola minoranza (1.4%). Il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita non è comune nel campione dove prevalgono significativamente le gravidanze spontanee.

**Distribuzione percentuale del tipo di gravidanza plurima**

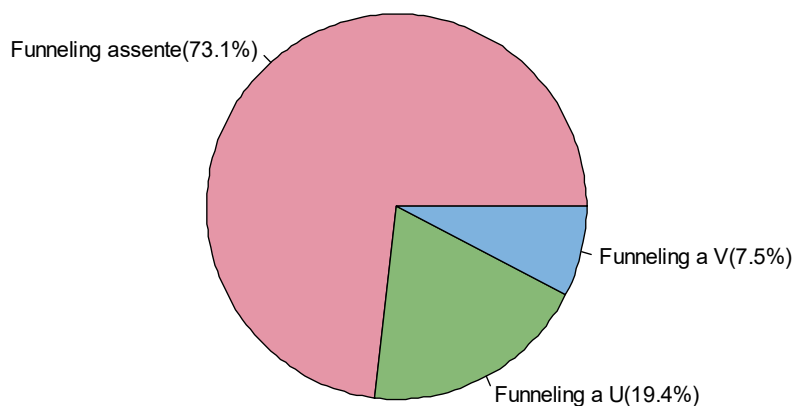


**Distribuzione percentuale della Procreazione Medicalmente Assistita**

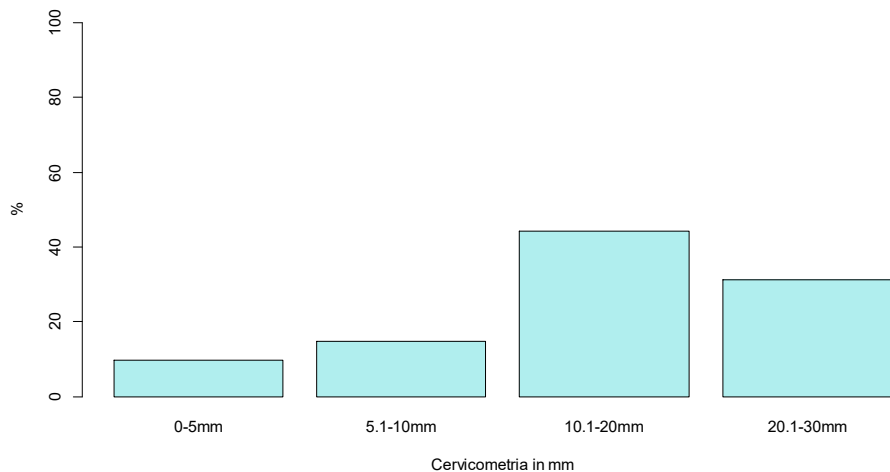


Il funneling a U è presente nel 19.4% delle gravidanze, in percentuale doppia rispetto al funneling a V (7.5%) ma la maggioranza del campione non mostra segni di funneling (73.1%). Al ricovero la cervicometria è in media  $17.3(\pm 7)$  mm.

#### Distribuzione percentuale del Funneling

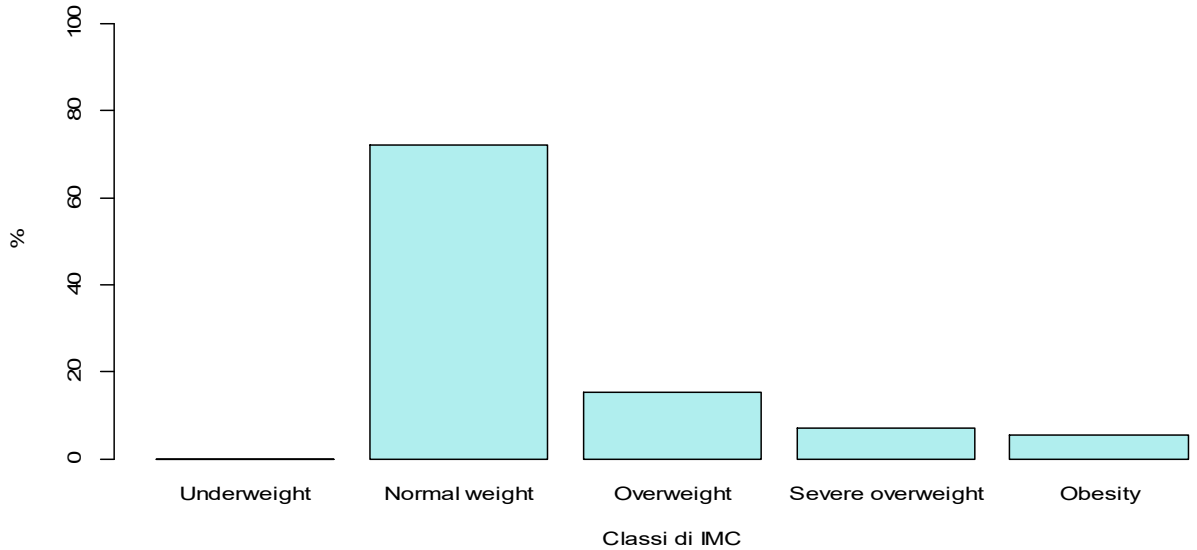


#### Distribuzione delle frequenze percentuali delle classi di cervicometria al ricovero nel campione

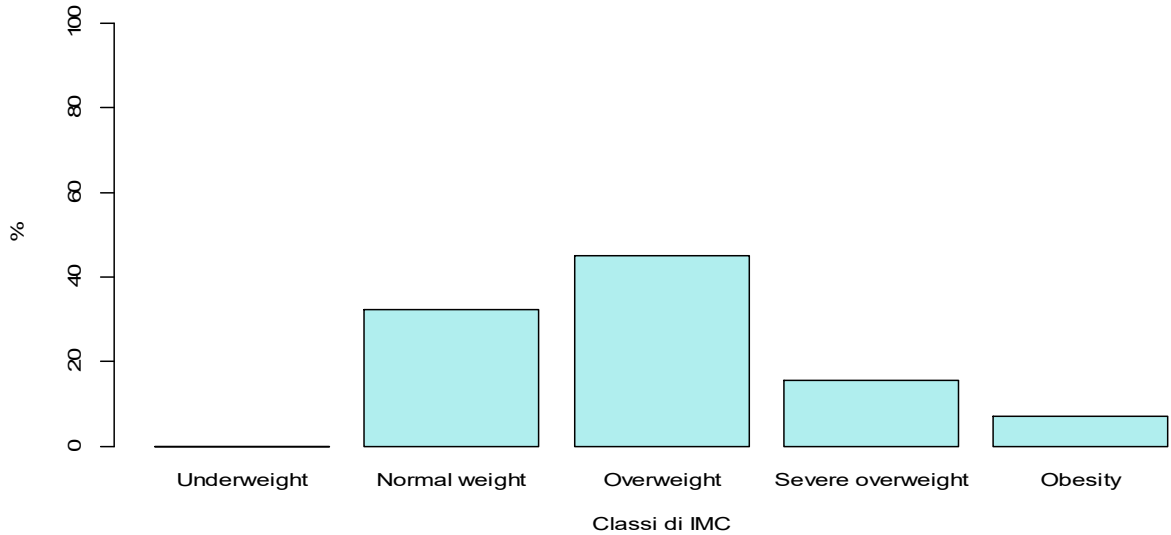


E' stato valutato inoltre il BMI pregravidico e al ricovero riscontrando un significativo incremento ponderale eccessivo nel corso della gravidanza.

**Distribuzione delle frequenze percentuali delle classi di IMC pregravidico nel campione**

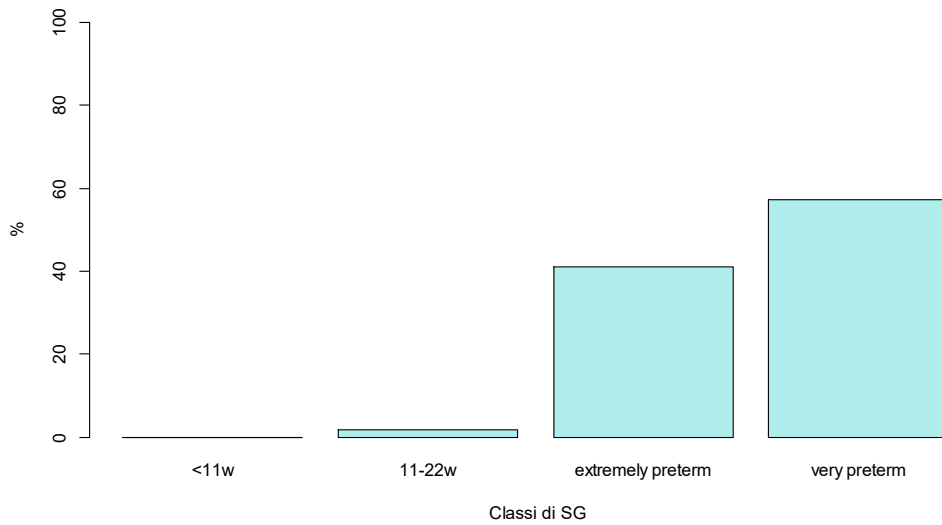


**Distribuzione delle frequenze percentuali delle classi di IMC al ricovero nel campione**



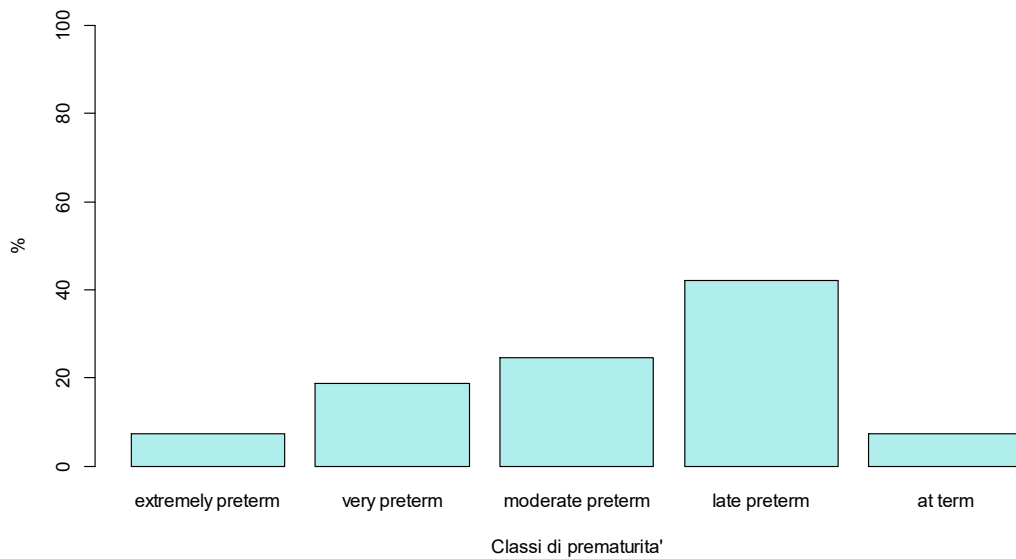
Il 59% del campione analizzato risulta al primo ricovero essere di età gestazionale tra le 28 e le 32 settimane; il 41% invece è stato ospedalizzato prima delle 28 settimane di gestazione.

**Distribuzione delle frequenze percentuali delle classi di SG al ricovero nel campione**



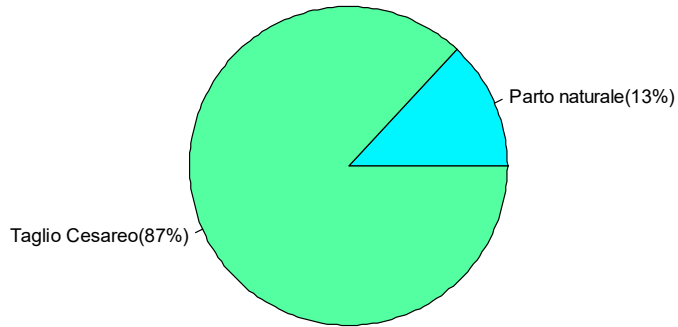
Di questi solo una minoranza (6%) ha partorito a termine. Il 45% dei gemelli risulta nato tra le 34 e 36+6 settimane di gestazione; il 25 % tra le 32 e le 34; il 18% tra le 28 e le 32 settimane e il 6% prima delle 28 settimane. Nell'87% dei casi ci si è avvalsi del taglio cesareo.

**Distribuzione delle frequenze percentuali dell' eta' gestazionale alla nascita**



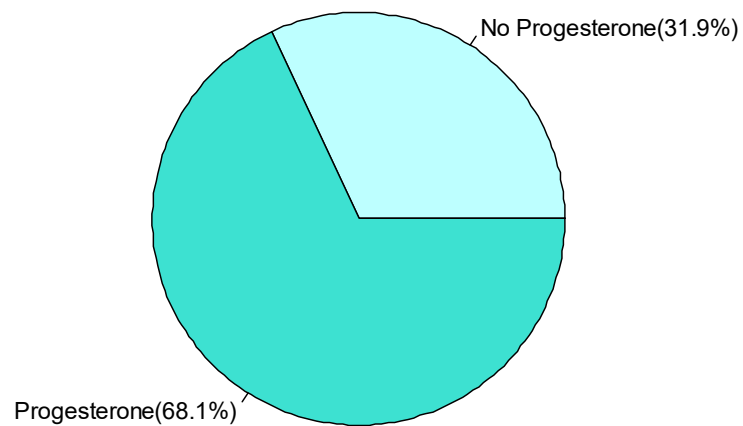


### Distribuzione percentuale della tipologia del parto nel campione

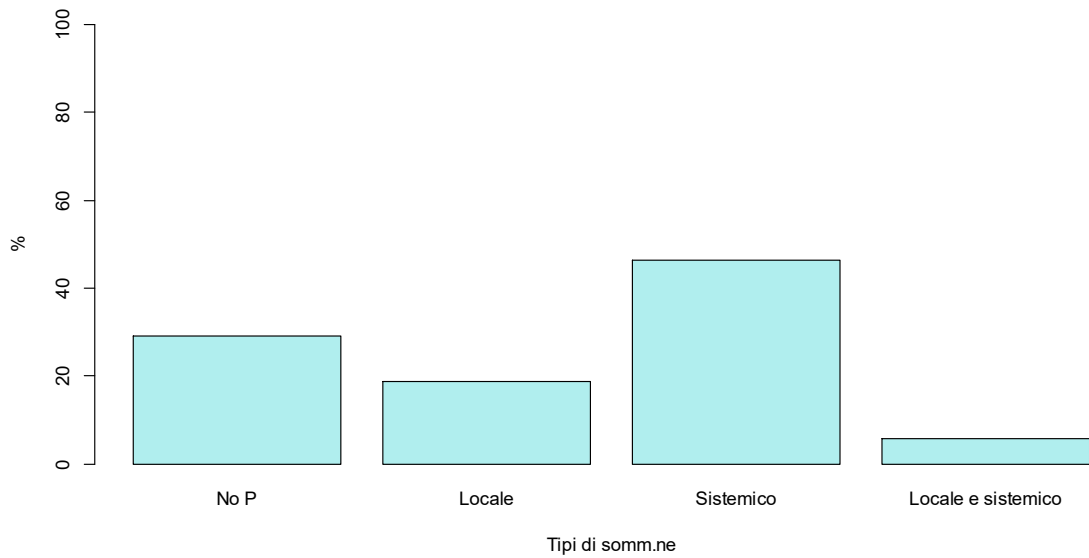


Per quanto riguarda la terapia per la prevenzione del parto pretermine si è studiato l'impiego di progesterone nel campione riscontrandone l'utilizzo da parte della maggioranza (68.1 % vs 31.9%). Nel dettaglio 32 donne (46.37%) lo assumono per via intramuscolare, 13 (18.84%) per via vaginale e 4(5.79%) per via sia locale che intramuscolare.

### Distribuzione percentuale dell' assunzione di progesterone nel campione

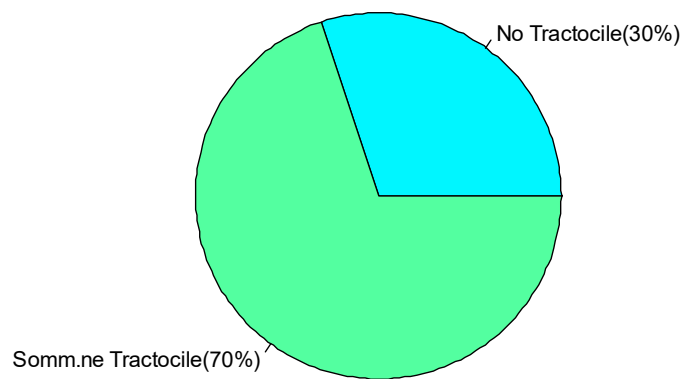


**Distribuzione percentuale dell' utilizzo e del metodo di somm.ne di progesterone nel campione**

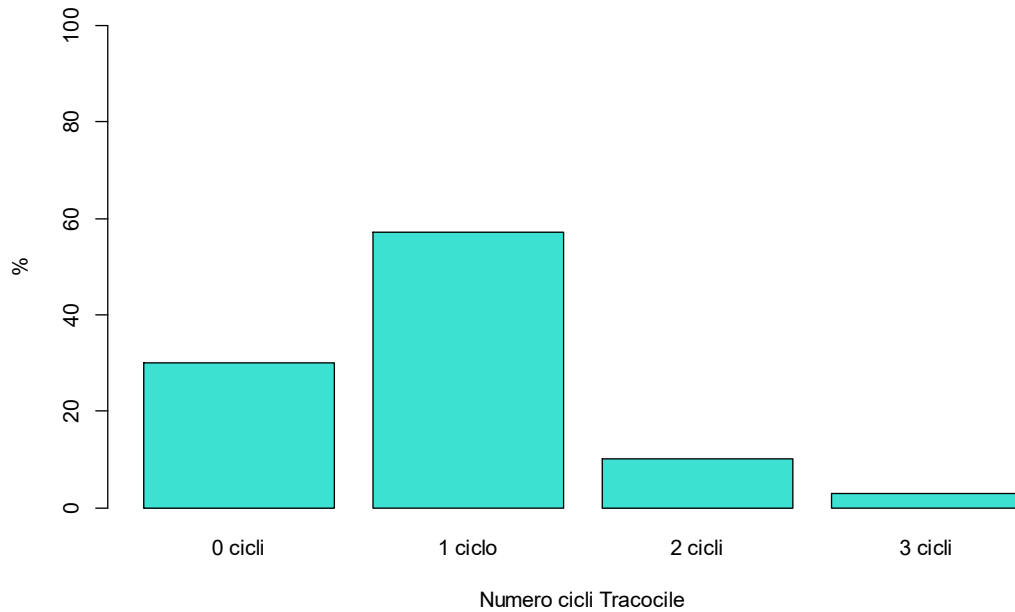


Il 70% del campione in studio ha eseguito il protocollo Tractocile, precisamente il 51.7% un ciclo, il 10% due cicli e il 2.9% tre cicli.

**Distribuzione percentuale dell' attuazione protocollo Tractocile**

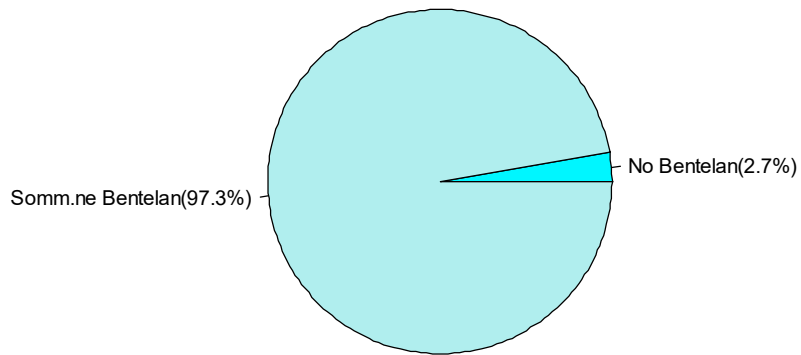


**Distribuzione percentuale del numero di cicli protocollo Tractocile nel campione**

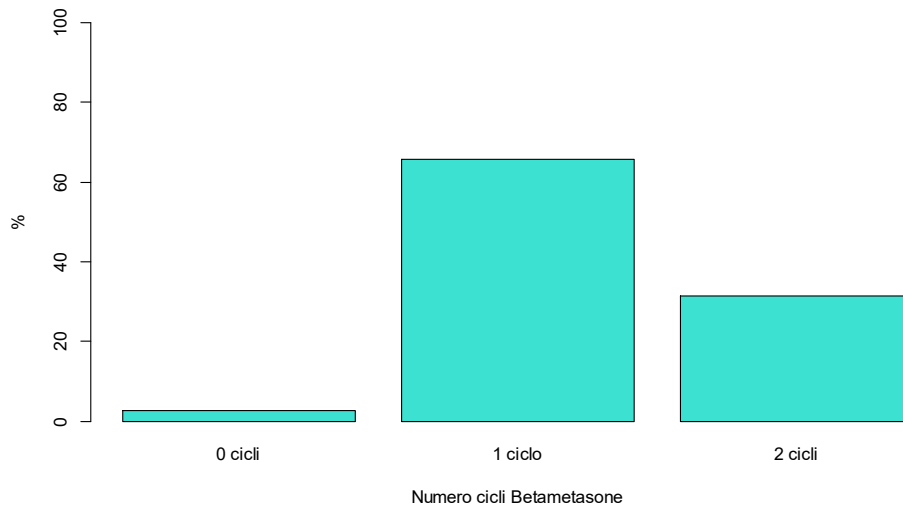


La quasi totalità del campione ha assunto Betametasone, indicato dalle linee guida ACOG per la promozione della maturità polmonare fetale. È stato indagato anche il numero di cicli di corticosteroidi: il 65.8% ha effettuato un ciclo mentre il 31.2% ne ha ricevuti due. Il 2.7% non ha ricevuto la terapia prenatale corticosteroidica.

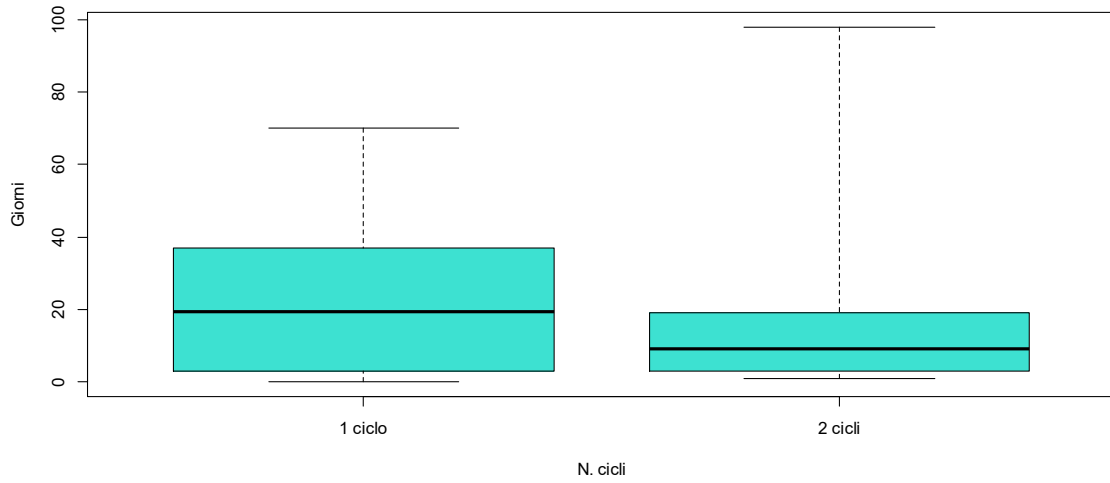
### Distribuzione percentuale della somministrazione profilassi antiRDS



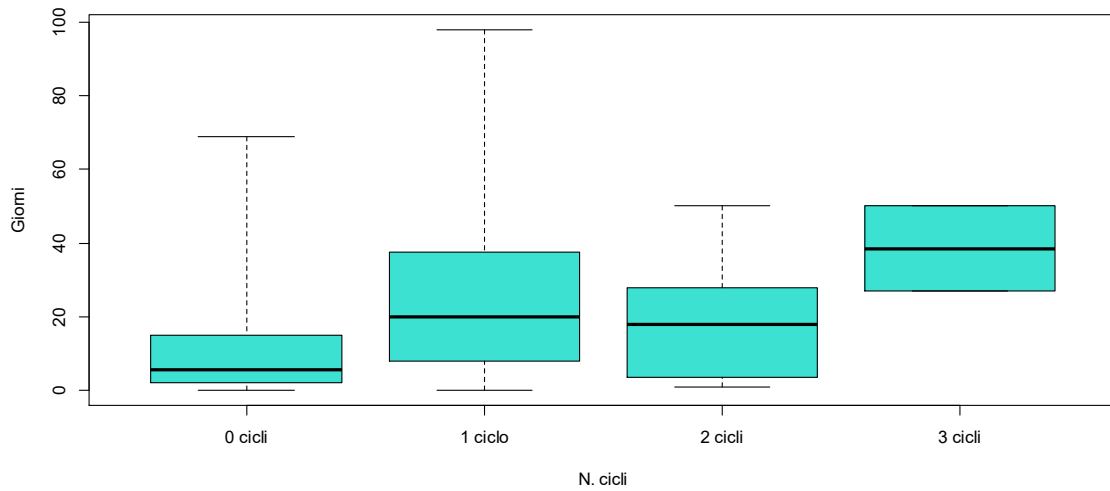
### Distribuzione percentuale del numero di cicli Betametasone nel campione



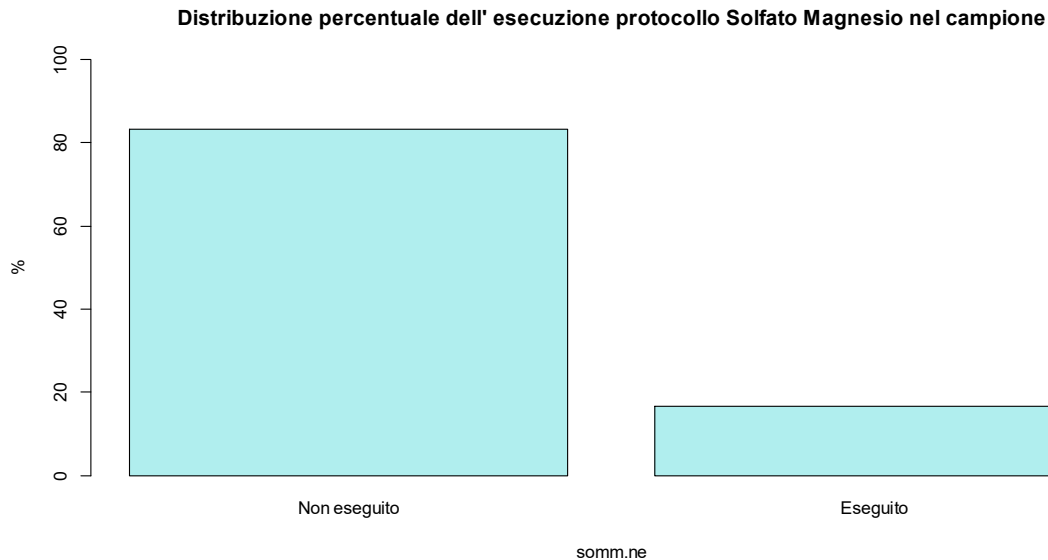
Distribuzione dell' intervallo somm.ne Betametasone e parto in funzione del numero di cicli di Corticosteroidi



Distribuzione dell' intervallo somm.ne Betametasone e parto in funzione del numero di cicli di Tractocile

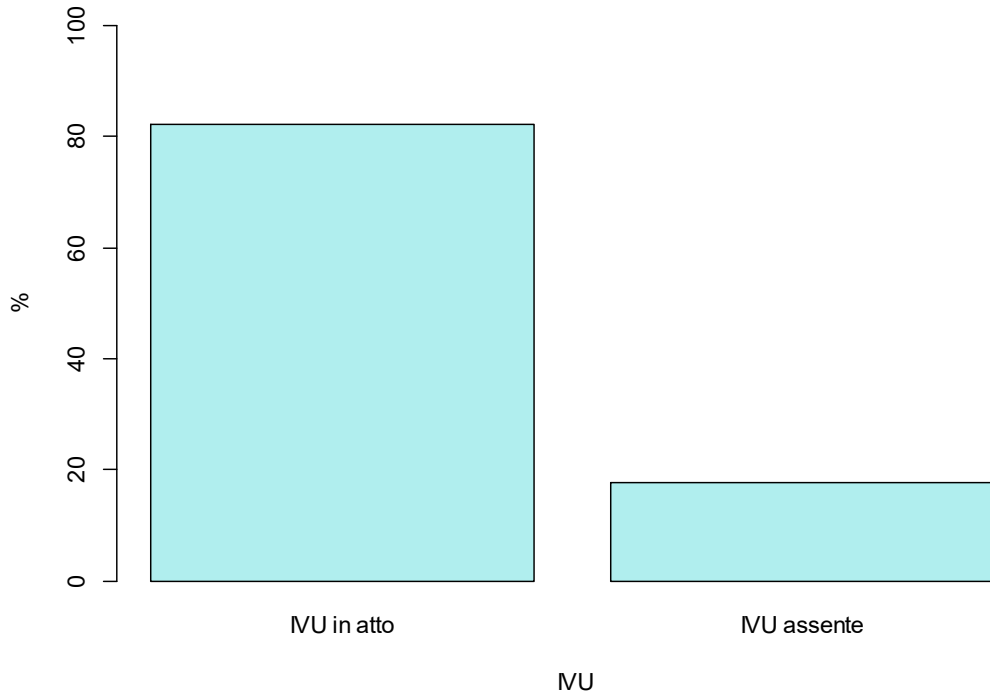


La somministrazione di Solfato di Magnesio è stata riservata al 16.6% del campione con minaccia di parto pretermine non ben controllato mediante terapia tocolitica e poche settimane gestazionali.

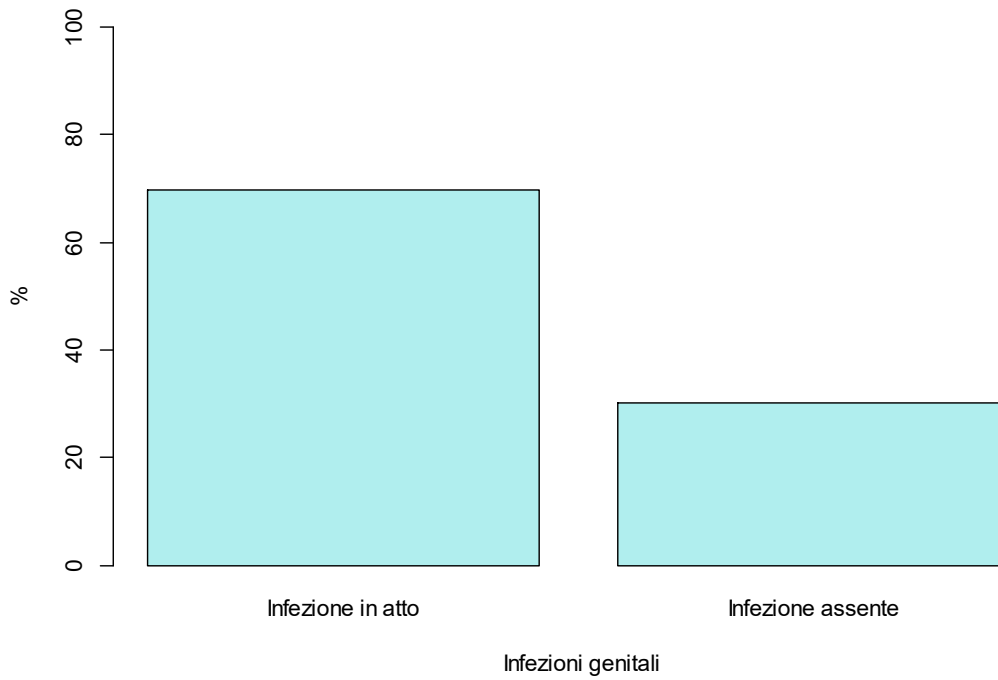


Un fattore causale molto comune del PPT è l' infezione del tratto genito-urinario. Questa stimola la produzione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi di decidua e corion ( soprattutto IL1 e TNF) che a loro volta attivano la produzione locale di prostaglandine, leucotrieni ed endotelina. Un enhancer di questo processo è IL 6 che viene sintetizzata da corion e decidua indotti dall' aumento di concentrazione di IL1 e TNF. Le citochine proinfiammatorie favoriscono anche l' espressione di enzimi proteolitici (collagenasi, e IL8). L' interleuchina-8 per azione chemiotattica richiama granulociti neutrofili e con loro viene rilasciato nell' ambiente circostante l' elastasi. Collagenasi ed elastasi potenziano l' azione delle PG nella maturazione del collo e facilitano la separazione delle membrane amniocoriali favorendone la rottura. Nello studio perciò sono stati indagati anche gli indici di flogosi e la presenza di infezioni sia genitali che delle vie urinarie. Entrambi si rinvencono nella maggioranza delle pazienti in studio.

**Distribuzione delle frequenze percentuali di IVU nel campione**



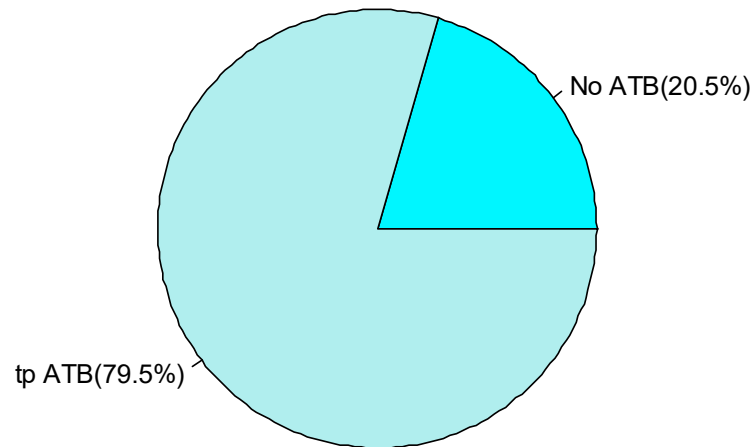
### Distribuzione delle frequenze percentuali di Infezioni genitali nel campione



Sono stati somministrati antibiotici dopo tampone cervico-vaginale o esame urine risultato positivo. La terapia modula da paziente a paziente in base all' antibiogramma ottenuto.

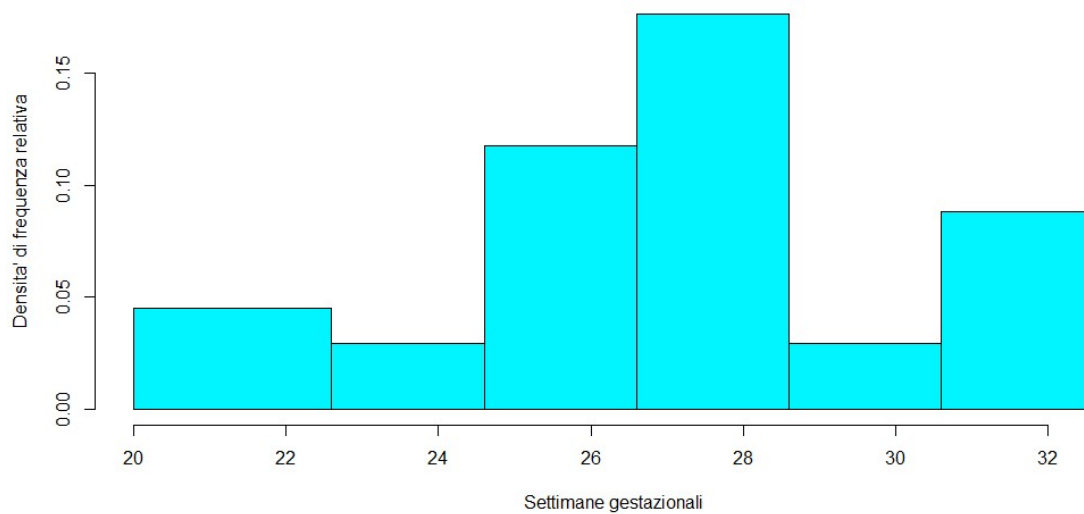


## Distribuzione percentuale della somministrazione di terapia antibiotica

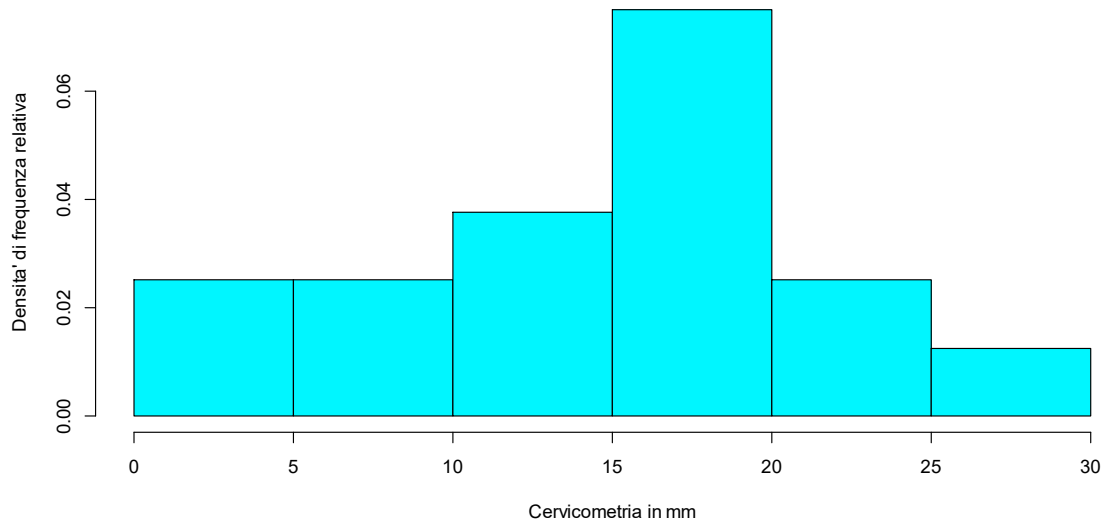


Dal campione osservato analizzando il gruppo dei casi vediamo come il posizionamento del pessario è avvenuto per lo più tra le 26.3 e le 28.1 settimane di gestazione in gravidanze che presentavano funneling nel 43.8% dei casi.

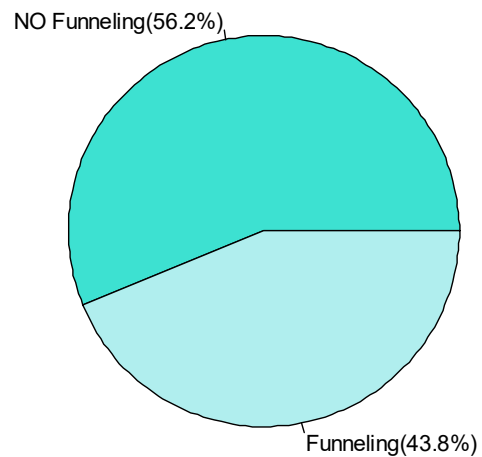
## Distribuzione di frequenza relativa dell'eta' gestazionale all' inserimento del pessario nel campione



**Distribuzione di frequenza relativa della cervicometria all' inserimento del pessario nel campione**

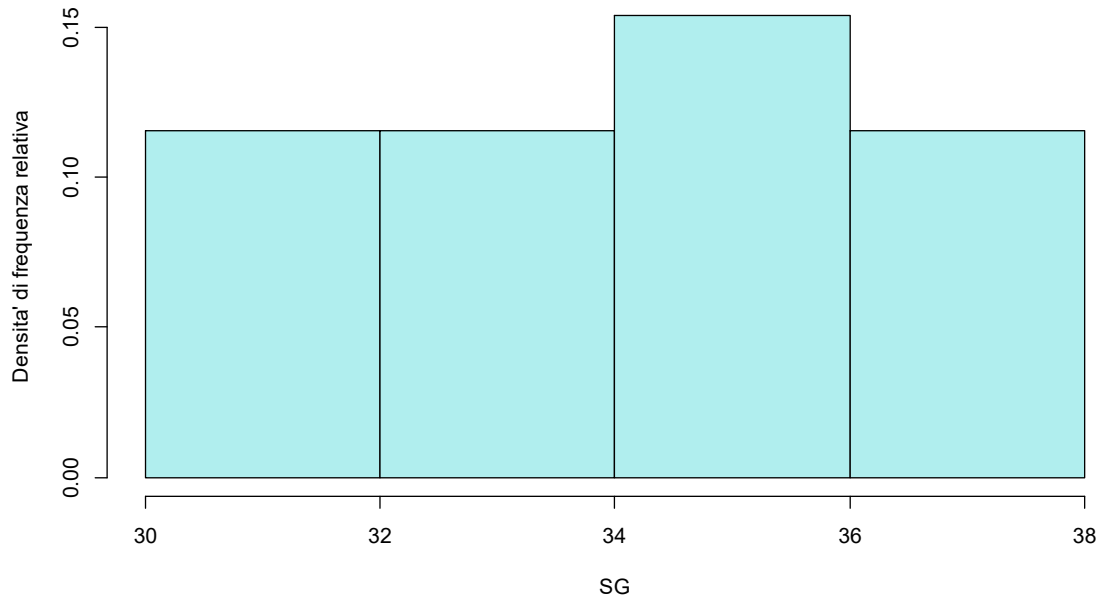


### Distribuzione percentuale del funneling all'inserimento di pessario nel campione



Indagando anche le settimane gestazionali alla rimozione del pessario si osserva che nel campione tra le 34 e le 36 settimane complete si ha la più alta frequenza di rimozione. Le cause più comuni sono Attività contrattile uterina e pPROM. Avvicinandoci alle 36 sg complete il motivo della rimozione è l' espletamento del parto o esecuzione di cesareo.

### Distribuzione di frequenza relativa dell'età gestazionale alla rimozione del pessario



Eseguendo in R il test del chi-quadrato e del t di student per campioni indipendenti si riscontra che la differenza delle settimane gestazionali al parto tra il gruppo con pessario e i controlli non è significativa ( $35.1 \pm 6$  vs  $33.6 \pm 6.4$  ;  $p\text{-value}=0.25$ ) come risulta non significativa la differenza osservata nei due gruppi in funzione del numero di ricoveri, delle infezioni genito-urinarie (infezioni genitali  $p=0.8$ ; IVU  $p=1$ ), dell'utilizzo di progesterone ( $p=0.11$ ) o di solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale(  $p=1$ ) e dell' intervallo di tempo che trascorre dal primo ricovero al parto.

Nel gruppo dei casi le pazienti hanno una cervicometria all' ingresso inferiore rispetto ai controlli( $12.5 \pm 3.2$  vs  $21.6 \pm 3.7$  ;  $p=0.001$ ) e una minor età gestazionale al primo ricovero( $p<0.001$ ) e un tasso maggiore di funneling( $50\%$  vs  $13\%$  ;  $p=0.005$ ).

Si è infine correlato l' utilizzo di pessario e il punteggio di apgar a 1 e 5 minuti. Anche in quest ultimo caso la differenza tra i casi e i controlli non è significativa ( $p=0.7$ ;  $p=0.8$ ).

<b>Variabile</b>	<b>p-value</b>
Cervicometria	0.001
SG al ricovero	0.0005
SG al parto	0.25
Infezioni vaginali	0.8
Infezioni vescico-urinarie	1
Progesterone	0.11
Apgar 1'	0.7
Apgar 5'	0.8
Funneling	0.005

*Tabella 5 Tabella riepilogativa test statistici e p value nei gruppi dei casi e dei controlli.*

#### 4. DISCUSSIONE

In questo lavoro sono stati reclutati 36 casi e 39 controlli ricoverati nel reparto di Clinica ostetrica e ginecologica a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio dell'Ospedale Pediatrico G. Salesi di Ancona da Gennaio 2016 a Giugno 2021.

Analizzando i risultati ottenuti e confrontandoli con la letteratura si rilevano delle discrepanze date molto probabilmente dalle dimensioni campionarie di questo studio. Inoltre, la maggior parte delle donne in questo studio sono caucasiche, popolazione il cui rischio di parto pretermine è inferiore rispetto ad altre etnie.<sup>21</sup>

Al contrario di ciò che è stato riportato in diversi articoli<sup>22</sup> sulla funzione protettiva del pessario delle gravidanze al di sotto delle 28 settimane, dall'analisi statistica dei dati raccolti non si presenta alcuna differenza significativa che possa andare ad avvalorare questa tesi. Non è stato possibile inoltre valutare se la corionicità - uno dei fattori più importanti che contribuiscono allo sviluppo del parto pretermine nelle gravidanze gemellari- sia effettivamente un parametro predittivo di parto pretermine. La letteratura riporta che le gravidanze monocoriali biamniotiche (BMB) hanno un rischio più alto di esitare in parto pretermine rispetto alle bicoriali biamniotiche (BBB)<sup>23</sup>. Le gravidanze BMB hanno un rischio aumentato anche di morte neonatale, NEC, disturbi neurologici,

---

<sup>21</sup> McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *AM J Obstet Gynecol*, 2005; 192;1325-9

<sup>22</sup> Carme Merced, Maria Goya, Laia Pratcorona et al.; Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial; *Am J Obstet Gynecol*, 2019; 221;

<sup>23</sup> K.E. Hack, J.B. Derks, S.G. Elias, A. Franx, E.J. Roos, S.K. Voerman, et al., Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study; *Br J Obstet Gynaecol*, 115 (1),2008, pp. 58-67

TTTS, IUGR e TAPS<sup>24 25</sup>. In uno studio multicentrico comprendente 10000 gravidanze, la percentuale di nascita prima delle 34 settimane era del 24% nelle BMB (vs 16% BBB)<sup>26</sup>. L'indagine statistica effettuata sul campione riporta una percentuale del 43% nelle BMB vs il 28.5% delle BBB, in linea con la letteratura visionata.

In uno studio randomizzato di 5602 gravidanze singole, Buekens et al. hanno dimostrato che un esame digitale sistematico della cervice non riduce il tasso di parti prematuri rispetto alla misurazione cervicale nelle pazienti sintomatiche (6.7% vs 6.4%; RR: 1.05; 95% CI:0.85-1.29).<sup>27</sup> A questo studio ne sono seguiti altri riguardanti sia le gravidanze singole che le multiple. Con l'avvento della sonografia l'esame digitale oramai lascia il posto alla cervicometria, più accurata e meno operatore-dipendente.<sup>28</sup> Nelle donne con travaglio pretermine la misurazione cervicometrica come test per predire il PPT ha la stessa accuratezza sia nelle gravidanze singole che nelle gravidanze gemellari (0.30 vs 0.29; P = 0.9). Comunque il valore soglia di cervicometria per predire il PPT appare essere

---

<sup>24</sup> E. Gratacos, L. Lewi, B. Munoz, R. Acosta-Rojas, E. Hernandez-Andrade, J.M. Martinez, et al., A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30 (1),2007, pp. 28-34

<sup>25</sup> F. Slaghekke, W.J. Kist, D. Oepkes, S.A. Pasman, J.M. Middeldorp, F.J. Klumper, et al., Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome, *Fetal Diagn Ther*, 27 (4), 2010, pp. 181-

<sup>26</sup> M. Morikawa, T. Yamada, T. Yamada, S. Sato, H. Minakami, Contribution of twin-to-twin transfusion syndrome to preterm birth among monochorionic biamniotic and bichorionic biamniotic twin pregnancies, *J Perinat Med*, 39 (2011), pp. 557-561

<sup>27</sup> P. Buekens, S. Alexander, M. Boutsen, B. Blondel, M. Kaminski, M. Reid, Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, *Lancet*, 344 (8926) (1994), pp. 841-844

<sup>28</sup> C. Vayssiere, R. Favre, F. Audibert, M.P. Chauvet, P. Gaucherand, D. Tardif, et al., Cervical assessment at 22 and 27 weeks for the prediction of spontaneous birth before 34 weeks in twin pregnancies: is transvaginal sonography more accurate than digital examination?, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26 (7) (2005), pp. 707-712

più alto nella gravidanza bigemina principalmente per il suo maggior livello di rischio<sup>29</sup>. Se questo esame riesca ad essere fattore predittivo di PPT<32 settimane gestazionali in gravidanze gemellari asintomatiche non è ancora certo. Da alcuni studi pare che questo parametro da solo non costituisca segno diagnostico di futuro PPT<sup>30</sup>, specie se vengono monitorate serialmente le modificazioni della lunghezza cervicale,<sup>31</sup> ma in rilevazione singola e\o in associazione ad altri segni o sintomi rappresenta la migliore evidenza di rischio aumentato sia per le gravidanze singole che multiple<sup>32</sup>.

Da meta-analisi comprendenti più di sedici studi e un campione di quasi 4000 pazienti in gravidanza gemellare si è visto come una cervicometria  $\leq 20$  mm sia il valore predittivo più accurato per il parto prima delle 32 settimane di gestazione (ROC 0.80, Se= 64%, Sp= 93%, PLR= 10.1, NLR= 0.64) e  $< 25$  mm per parto antecedente le 28 settimane gestazionali complete( AUC= 0.86, Se= 64%, Sp= 93%, PLR= 9.6, NLR= 0.40). Alla luce di questi risultati una donna asintomatica con cervicometria  $\leq 20$  mm, di età gestazionale compresa tra le 20 e 24 settimane, ha un rischio associato di parto prima delle 32 settimane del 42.4%. La probabilità sale al 62% se poniamo come limite superiore le 34 settimane complete di gestazione. Una lunghezza  $\leq 25$  mm è associata al rischio del 26% di parto prima delle 28 settimane; al contrario una cervicometria  $>25$  mm ha un rischio associato

---

<sup>29</sup> N.Melamed, L. Hiersch, R. Gabbay-Benziv, R. Bardin, I. Meizner, A. Wizniter, Y. Yogeve, Predictive value of cervical length in women with twin pregnancy presenting with threatened preterm labor, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46 (1), 2014, pp 73-81

<sup>30</sup> G. Pagani, V. Stagnati, A. Fichera, F. Prefumo, Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48 (1), 2016, pp 56-60

<sup>31</sup> A. Conde-Agudelo, R. Romero, Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis, *mAm J Obstet Gynecol*, 213 ,2015, pp. 789-801

<sup>32</sup> F.Fuchs, M.-V.Senat, Multiple gestations and preterm birth, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 2016, pp. 113-120



dell' 1.4% di parto prima di 28 sg e una probabilità del 63.2% di parto dopo le 37 settimane.<sup>33 34</sup>

Una variabile inclusa nel database è il funneling (dilatazione dell'OUI  $\geq 3\text{mm}$ ) che però a causa della sua natura non quantificabile viene considerato in associazione alla cervicometria<sup>35 36</sup> come fattore ingravescente del rischio di PPT.

La ricerca scientifica ha inoltre approfondito la funzione del microbioma. Il microbiota umano, e non solo il microbiota vaginale, influisce sulla durata della gravidanza.<sup>37</sup> Disbiosi nell' organismo materno o fetale stimolano la sintesi di citochine proinfiammatorie provocando modificazione del collo uterino e contrazioni. Questa teoria è verificabile anche dal presente studio.

---

<sup>33</sup> A. Conde-Agudelo, R. Romero, S.S. Hassan, L. Yeo, Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2010)

<sup>34</sup> A.C. Lim, M.A. Hegeman, T.V.M.A. Huis In, B.C. Opmeer, H.W. Bruinse, B.W. Mol, Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 (1) ,2011, pp. 10-17

<sup>35</sup> N. Asnafi, Z. Basirat, K. Hajian-Tilaki, S. Dadvar, Assessment of cervical length by transvaginal ultrasonography to predict preterm delivery in twin pregnancy, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26, 2013, pp. 1435-1438

<sup>36</sup> B. Arabin, C. Roos, B. Kollen, J. van Eyck, Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27 ,2006, pp. 377-386

<sup>37</sup> AbuZar Ansari, Shambhunath Bose, Youngah You, Sunwha Park, Youngju Kim, Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights, *Int J Mol Sci.*, 2021 Jul 29;22(15).

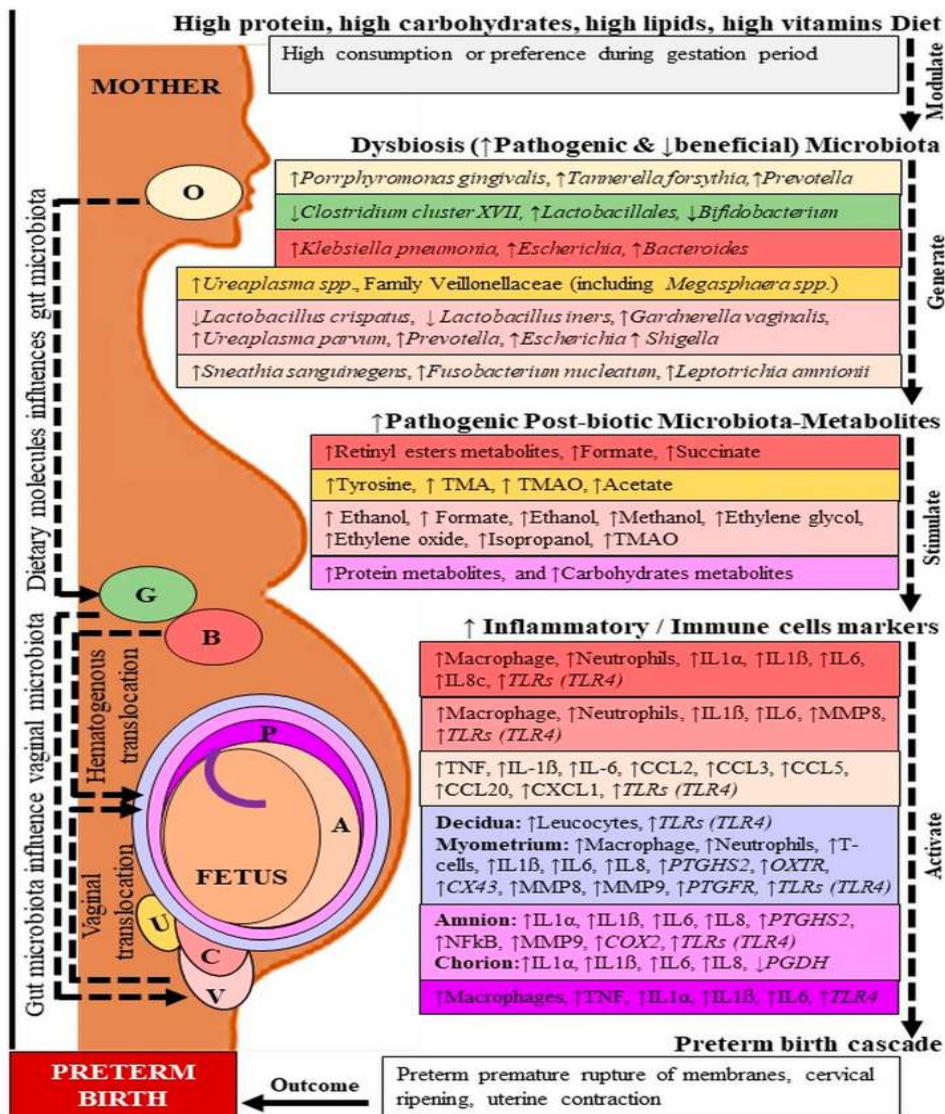


Figura 15 Microbiota-metabolites and inflammatory markers in preterm birth. O: Oral; G: Gut; B: Blood; U: Urine; V: Vagina; C: Cervix; P: Placenta; A: Amniotic fluid. TMA: Trimethylamine, TMAO: Trimethylamine N-oxide; IL: Interleukin; TNF: Tumor necrosis factor; MMP: Matrix metalloproteinase; CCL: C-C motif chemokine ligand; CXCL: C-X-C motif chemokine; PTGDS2: Prostaglandin D2 synthase; OXTR: Oxytocin receptor; CX: Connexin; NFkB: Nuclear factor-kappa B; COX: Cyclooxygenase; PGDH: Prostaglandin dehydrogenase. Dashed lines indicate several steps, ↓ decreased, ↑ increased level., Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights by AbuZar Ansari ,Shambhunath Bose ,Youngah You ,Sunwha Park, andYoungju Kim, Int. J Mol Sci, 2021

La vaginosi batterica, la disbiosi e le infezioni genito-urinarie sono parametri mediante i quali è possibile prevedere – se presenti- un rischio aumentato di parto pretermine, soprattutto aborti tardivi e parti gravemente/moderatamente pretermine. L' assenza di Lattobacilli nella flora vaginale comporta un rischio aumentato di travaglio pretermine; la disbiosi comporta anche un' incidenza maggiore di infezioni che spesso, anche se debellate con integratori e terapie, non possono che esitare inevitabilmente in un parto pretermine.<sup>38</sup>

Diversi trattamenti sono stati investigati e usati per la prevenzione del PPT.

Il riposo forzato a letto è stato largamente suggerito per molto tempo per i suoi presunti benefici. Comunque studi hanno dimostrato che il riposo forzato può ledere anche gravemente la salute psichica materna<sup>39</sup> oltre che peggiorare la salute fisica. In una meta-analisi del 2010 di sei studi randomizzati si è visto come il riposo forzato non causi alcuna diminuzione dei parti pretermine. Paradossalmente si è visto un aumento di parti <34 settimane gestazionali nelle donne allattate ( OR: 1.84; 95% CI: 1.01–3.34).<sup>40</sup>

Nelle gravidanze gemellari asintomatiche il progesterone per via locale non sembra ridurre l' incidenza di PPT. Diversi studi sono stati eseguiti: nel 2009 viene pubblicato sul Lancet il lavoro di Norman et al., di un campione di 500 donne in gravidanza gemellare in cui il gruppo dei casi assumeva per via vaginale 90 mg di Progesterone al giorno<sup>41</sup> ; un paio di anni più tardi Rode et al., pubblicano il loro studio comprendente un campione di 677

---

<sup>38</sup> G G Donders, K Van Calsteren, G Bellen, R Reybrouck, T Van den Bosch, I Riphagen, S Van Lierde, Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy, BJOG, 2009 Sep;116(10):1315-24

<sup>39</sup> M. Heaman, A. Gupton, Perceptions of bed rest by women with high-risk pregnancies: a comparison between home and hospital, Birth, 25, 1998, pp. 252-258

<sup>40</sup> C.A. Crowther, S. Han, Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy, Cochrane Database Syst Rev (7), 2010.

<sup>41</sup> J.E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen, H. Mactier, K. Hanretty, S. Cooper, et al., Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis, Lancet, 373, 2009, pp. 2034-2040

donne di cui il gruppo dei casi assumeva 200 mg di progesterone al giorno<sup>42</sup>. In entrambi non risultavano differenze significative di durata della gravidanza tra casi e controlli. Come per questi anche il presente studio non evidenzia significative differenze tra l'assunzione o meno di progesterone.

Non sembra perciò che nelle donne asintomatiche in gravidanza gemellare con o senza una cervicometria ridotta il Progesterone possa ridurre il rischio di PPT. Il progesterone assunto per via vaginale però riduce l'incidenza di outcome neonatale avverso nelle gravidanze gemellari con cervicometria < 25 mm. I meccanismi biologici con i quali scaturisce il PPT potrebbero differire tra gravidanze singole e multiple e la maggiore incidenza nelle gravidanze multiple di PPT può essere dovuta a più fattori causali.<sup>43</sup>

Il pessario cervicale è un anello in silicone il cui meccanismo d'azione consiste nel tenere chiuso il canale cervicale impedendo così infezioni ascendenti e cambiando l'angolo del canale cervicale supportando così la cervice. Dati riguardanti l'utilizzo di pessario nelle gravidanze gemellari sono stati pubblicati dal Lancet nel 2013<sup>44</sup>. Per lo studio controllato randomizzato sono state reclutate 795 donne provenienti da 40 ospedali dei Paesi Bassi. In linea con il presente lavoro, anche in questo studio l'utilizzo del pessario non si è dimostrato significativo nel migliorare l'outcome neonatale (valutato in entrambi i casi attraverso il punteggio di Apgar confrontando i casi e i controlli) (13% vs 14%; RR= 0.98; 95% CI: 0.69-1.39). Il tasso di PPT a <28 , <32, e a <37 sg risulta simile ai controlli. Lo stesso risultato si è notato anche nel capitolo precedente di questo elaborato. Il tasso di esiti

---

<sup>42</sup> L. Rode, K. Klein, K.H. Nicolaides, E. Krampfl-Bettelheim, A. Tabor, Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 , 2011, pp. 272-280

<sup>43</sup> Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice, *Am J Obstet Gynecol*, 206 (5),2012, pp. 376-386

<sup>44</sup> S. Liem, E. Schuit, M. Hegeman, J. Bais, K. de Boer, K. Bloemenkamp, et al., Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial, *Lancet*, 382, 2013, pp. 1341-1349

neonatali sfavorevoli a <28 e <32 sg è inferiore nel gruppo dei casi (12% vs 29% e 4% vs 16% rispettivamente).

Nel 2015 viene pubblicato un altro studio di 1180 gravidanze gemellari per studiare la funzione del pessario di cui si evidenzia il mancato effetto riducente o preventivo di parto <34 sg (P=0.7), di morte perinatale (P=0.7) e di esiti neonatali avversi(P=0.5)<sup>45</sup>

Eseguendo il confronto tra i gruppi dei casi e dei controlli, sono poche le differenze significative riscontrate anche a causa dell' esiguità del campione. Sono pertanto necessari ulteriori studi che comprendano campioni più numerosi per poter ottenere una valida evidenza in favore- o contraria - all' utilizzo del pessario nelle gravidanze multiple per prevenire il parto pretermine. Di certo questa ricerca ha avuto l' obiettivo di osservare non soltanto gli esiti ma anche la gestione della gravidanza. Le conoscenze attuali sul parto pretermine non sono ancora esaurienti e non sempre si riesce ad intervenire per bloccarne i meccanismi alla base. L' incidenza del PPT nelle gravidanze gemellari è superiore rispetto a quella delle gravidanze singole; gli strumenti di prevenzione impiegati in queste ultime non si sono rivelati abbastanza efficaci anche per le prime. Il pessario, si è visto, può dilazionare i tempi della gravidanza singola; è di facile inserimento, poco invasivo, reversibile, applicabile ambulatorialmente, non operatore-dipendente, economico.

Anche se dai dati esaminati il suo utilizzo per le gravidanze gemellari non sembra prolungare significativamente la gestazione, occorre aspettare ulteriori ricerche con campioni più numerosi per poter valutare con sicurezza la validità di impiego di questo device nelle gravidanze multiple con cervicometria ridotta.

è un questo piccolo studio contribuisce un piccolo passo della ricerca in questa direzione.

---

<sup>45</sup> K.H. Nicolaides, A. Syngelaki, L.C. Poon, C. de Paco Matallana, W. Plasencia, F.S. Molina, et al., Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial, Am J Obstet Gynecol, 2015.

## 5.CONCLUSIONI

All' inizio dello studio ci eravamo posti come obiettivo quello di verificare se l' utilizzo del pessario nelle gravidanze bigemine avesse un' influenza sulla dilazione della durata della gravidanza verificando inoltre correlazioni con outcome neonatale, settimane gestazionali al ricovero e numero di ricoveri.

Alla luce dei risultati analizzati e discussi si nota che a causa della bassa numerosità del campione considerato, i dati e le correlazioni ottenute non sono del tutto attendibili e le differenze osservate con un livello di significatività del 5%, non sono statisticamente significative. Tuttavia è stato comunque interessante analizzare le varie correlazioni nel campione e verificare come molti risultati di questo studio corrispondessero a quelli di studi precedenti.

Occorrono perciò ulteriori ricerche con campioni più numerosi che possano chiarire gli effetti del pessario. Come questo influenzi l' età gestazionale al parto, esiti neonatali, soddisfazione della paziente, altri esiti della gravidanza, modifiche del microbiota, numero e giorni di ricovero, rottura delle membrane sia nelle gravidanze singole che in quelle gemellari. I vantaggi del suo utilizzo sarebbero molti poiché' questo device non richiede anestesia o analgesia, è di facile inserimento, non operatore-dipendente, è reversibile ed economico, il posizionamento può avvenire ambulatorialmente e non comporta gravi effetti collaterali.

## BIBLIOGRAFIA

Linee guida AOGOI, gestione della gravidanza multipla, 2020

G. PESCIETTO, L. DE CECCO, D. PECORARI, N. RAGNI, Ginecologia e Ostetricia, SEU, Roma, 2017

GLINIANAIA SV, OBEYSEKERA MA, STURGISS S., BELL R., Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study, *Hum Reprod*, 2011, 26, pp 2549-2557

Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, Gordon SD, Miller MB, McRae AF et al., Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility. *Am J Hum Genet*. 2016 May 5;98(5), pp. 898-908.

Ambrosini,Bolis,Bovicelli,Bruni,Cardone,Colacurci,De Curtis, De Placido et al., Ostetricia e Ginecologia, La gravidanza gemellare, Idelson-Gnocchi,Napoli,2004, vol. I, pag 427

Tomer Avnon, Amit Ovental, Ariel Many; Twin versus singleton pregnancy in women  $\geq 45$  years of age: comparison of maternal and neonatal outcomes, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021 Jan;34(2):201-206.

Kelly B Zafman, Andrei Rebarber, Stephanie Melka, Mariam Naqvi,Nathan S Fox, Induction of

DEWHURST et al. Trattato di Ostetricia e Ginecologia. 2012

Labor versus Cesarean Delivery in Twin Pregnancies, *Am J Perinatol* 2020; 37(13), pp. 1324-1334

C.M. SALAFIA E J.F. MILL,The value of placental pathology in spontaneous prematurity, in *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 1996, pp 89-98;

Zamani Z, Parekh U. Vanishing Twin Syndrome. [Updated 2021 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021

Romero R, Dey SK, Fisher SJ (2014) Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 345, pp. 760-765

D. ARDUINI E PIETROLUCCI, Il Parto Pretermine, in *Ginecorama*, 2008, 30, pp. 8-16;

G. DASKALAKIS et al., Prevention of spontaneous preterm birth, Springer Nature, 2019

Linee Guida SIGO, Gestione della Gravidanza Multipla, 2016

Hany Abdel-AleemOmar M ShaabanMahmoud A Abdel-Aleem, Cervical pessary for preventing preterm birth, 2013; Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth, in *Lancet*, 2008, 371, pp. 75–84

RACCOMANDAZIONI SIMP, 2017; Xiong T, Maheshwari A, Neu J, et al : An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Neonatology* 13:1–11, 2019.

Romero R., Mazor M., Munoz H., Gomez R., Galasso M., Sherer DM. The preterm labor system. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 414-429.

Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1444-1455.

Romero R., Friel LA et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 361.e1-30.

Becher N. et al. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 502-513.

Lee DC, Romero R., et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. *J Proteomics*, 2011; 74: 817-827

Goya M., Practorna L., Merced C., Rodo C., Valle L., Romero A., Juan M., Rodriguez A., Munoz B., Santacruz B., Bello-Munoz JC., Llubra E., Higuera T., Cabero L., Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix: an open label randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379; 1800-1806

- Carme Merced, Maria Goya, Laia Pratcorona et al.; Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial; *Am J Obstet Gynecol*, 2019; 221;
- K.E. Hack, J.B. Derks, S.G. Elias, A. Franx, E.J. Roos, S.K. Voerman, et al., Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study; *Br J Obstet Gynaecol*, 115 (1),2008, pp. 58-67
- E. Gratacos, L. Lewi, B. Munoz, R. Acosta-Rojas, E. Hernandez-Andrade, J.M. Martinez, et al., A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30 (1),2007, pp. 28-34
- F. Slaghekke, W.J. Kist, D. Oepkes, S.A. Pasman, J.M. Middeldorp, F.J. Klumper, et al., Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome, *Fetal Diagn Ther*, 27 (4), 2010, pp. 181-184
- M. Morikawa, T. Yamada, T. Yamada, S. Sato, H. Minakami, Contribution of twin-to-twin transfusion syndrome to preterm birth among monochorionic diamniotic and bichorionic diamniotic twin pregnancies, *J Perinat Med*, 39 (2011), pp. 557-561
- <sup>1</sup> P. Buekens, S. Alexander, M. Boutsen, B. Blondel, M. Kaminski, M. Reid, Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening, *Lancet*, 344 (8926) (1994), pp. 841-844
- C. Vayssiere, R. Favre, F. Audibert, M.P. Chauvet, P. Gaucherand, D. Tardif, et al., Cervical assessment at 22 and 27 weeks for the prediction of spontaneous birth before 34 weeks in twin pregnancies: is transvaginal sonography more accurate than digital examination?, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26 (7) (2005), pp. 707-712
- N.Melamed, L. Hirsch, R. Gabbay-Benziv, R. Bardin, I. Meizner, A. Wizniter, Y. Yogev, Predictive value of cervical length in women with twin pregnancy presenting with threatened preterm labor, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46 (1), 2014, pp 73-81
- G. Pagani, V. Stagnati, A. Fichera, F. Prefumo, Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48 (1), 2016, pp 56-60
- A. Conde-Agudelo, R. Romero, Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol*, 213, 2015, pp. 789-801
- F.Fuchs, M.-V.Senat, Multiple gestations and preterm birth, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 2016, pp. 113-120
- A. Conde-Agudelo, R. Romero, S.S. Hassan, L. Yeo, Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis, *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2010)
- A.C. Lim, M.A. Hegeman, T.V.M.A. Huis In, B.C. Opmeer, H.W. Bruinse, B.W. Mol, Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 (1) ,2011, pp. 10-17
- N. Asnafi, Z. Basirat, K. Hajian-Tilaki, S. Dadvar, Assessment of cervical length by transvaginal ultrasonography to predict preterm delivery in twin pregnancy, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26, 2013, pp. 1435-1438
- B. Arabin, C. Roos, B. Kollen, J. van Eyck, Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27 ,2006, pp. 377-386
- AbuZar Ansari, Shambhunath Bose, Youngah You, Sunwha Park, Youngju Kim, Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights, *Int J Mol Sci.*, 2021 Jul 29;22.
- G G Donders, K Van Calsteren, G Bellen, R Reybrouck, T Van den Bosch, I Riphagen, S Van Lierde, Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy, *BJOG.*, 2009 Sep;116(10):1315-24
- <sup>1</sup> M. Heaman, A. Gupton, Perceptions of bed rest by women with high-risk pregnancies: a comparison between home and hospital, *Birth*, 25, 1998, pp. 252-258
- <sup>1</sup> C.A. Crowther, S. Han, Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy, *Cochrane Database Syst Rev* (7), 2010.
- <sup>1</sup> J.E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen, H. Mactier, K. Hanretty, S. Cooper, et al., Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis, *Lancet*, 373, 2009, pp. 2034-2040



- L. Rode, K. Klein, K.H. Nicolaides, E. Krampfl-Bettelheim, A. Tabor, Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 , 2011, pp. 272-280
- Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice, *Am J Obstet Gynecol*, 206 (5),2012, pp. 376-386
- S. Liem, E. Schuit, M. Hegeman, J. Bais, K. de Boer, K. Bloemenkamp, et al., Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial, *Lancet*, 382, 2013, pp. 1341-1349
- L. Rode, K. Klein, K.H. Nicolaides, E. Krampfl-Bettelheim, A. Tabor, Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 , 2011, pp. 272-280
- Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice, *Am J Obstet Gynecol*, 206 (5),2012, pp. 376-386
- S. Liem, E. Schuit, M. Hegeman, J. Bais, K. de Boer, K. Bloemenkamp, et al., Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial, *Lancet*, 382, 2013, pp. 1341-1349
- K.H. Nicolaides, A. Syngelaki, L.C. Poon, C. de Paco Matallana, W. Plasencia, F.S. Molina, et al., Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol* ,2015.
- McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *AM J Obstet Gynecol*, 2005; 192:1325-9
- Pratcorona L, Goya M, Merced C, et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219;99.e1-16
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218;161-80
- Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth <34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48; pp 308-17
- Arabin B, Alfirevic Z, Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013, 42; pp 390-399
- NICE guidelines, Preterm labour and birth, 2019
- Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5.

## *Ringraziamenti*

È difficile scrivere dei ringraziamenti per svariati motivi:

Il primo è perché tantissime persone hanno contribuito a formare la persona che oggi sono ed è impossibile elencarli tutti;

Il secondo è perché, anche con l' enorme gioia di tagliare un traguardo così importante come una laurea, ecco invece che per contrasto emerge la paura. La paura nel futuro, la paura di cambiare, di perdere qualcosa.

Spero di aver dato delle conferme e di essere stata all' altezza di quanto mi è stato chiesto di fare. Di certo l' impegno e la passione da parte mia non sono mancati.

Grazie al relatore per il tempo dedicato alla mia tesi, per i preziosi consigli e per la disponibilità dimostrata.

Ringrazio sentitamente le mie tutor Ost Chiara Cerioni e Ost Gloria Bolletta che ci hanno viste crescere e ci hanno seguito e aiutato tutti i giorni. Sempre un punto di riferimento in questo nostro mondo universitario un po' incasinato.

E le guide di sala parto per la tenacia con la quale mi sono state accanto, per il costante stimolo a migliorare e ad imparare e per l' affetto nei miei confronti

Ringrazio inoltre tutte le ostetriche che mi hanno affiancato nel mio percorso formativo, perchè ogni singolo giorno mi hanno regalato insegnamenti professionali e personali, perchè accanto a me spesso hanno saputo emozionarsi di fronte al grande miracolo della vita: la nascita, e non c' è niente di più bello.

Ringrazio tutte le persone che ho incontrato in questi anni di tirocinio e che hanno contribuito alla mia formazione, perchè ritengo di aver percorso un cammino meraviglioso accanto a persone sempre disponibili e professionali.

Ringrazio tutte le donne che in questi anni mi hanno donato gioia, entusiasmo ed emozioni perchè accompagnarle al parto è stato per me un vero onore. Ricordo ogni istante, gli sguardi, le smorfie di dolore, i contatti, i sorrisi, le lacrime, le parole di conforto, i silenzi, la paura, la tenacia, la scoperta, la gioia pura. Le ringrazio perchè ogni giorno tengono vivo il mio sogno, che forse rimarrà solo un sogno o forse si realizzerà.

Grazie alle mie compagne di corso, perchè la nostra convivenza tra le mura della mitica auletta è stata un' esperienza indimenticabile tra lo stress generale, i pranzi portati da casa, le canzoni stonate al microfono e i tiktok scoordinati. Ringrazio Veronica, mia compagna di avventure, per avermi sopportato e dato conforto nei momenti più bui, grazie per le gite fuori porta e per le colazioni che diventano pranzi. Grazie per avermi dato la possibilità di esserti amica, per le risate, i pianti, i nostri infiniti progetti, per tutte quelle volte che avrei voluto dirti tante cose, che tu hai compreso senza che io aprissi bocca. Grazie inoltre a Claudia, Eleonora, Carolina, Elisa, Rebecca, Giada, Omi, Erica e Federica perché in voi ho trovato la generosità di grandi amiche dai sentimenti onesti e sinceri.

Grazie alle mie coinquiline che sono diventate la mia famiglia anconetana.

Grazie di cuore ai miei amici-tutti quanti-per essere stati sempre pronti a dedicarmi tempo, indipendentemente dalla nostra lontananza. I momenti trascorsi insieme sono sempre stati di qualità, un respiro di leggerezza, spensieratezza, conforto, di sorrisi, complicità, sincerità, vera amicizia.

Grazie alla mia famiglia. Grazie per le coccole, i vizi, il vostro amore perchè in fondo sono la principessa di casa.

Grazie mamma e papà per il coraggio che avete dimostrato nei miei primi anni che mi permette oggi di amare pienamente e incondizionatamente la mia vita, per aver messo al primo posto sempre la felicità mia e di Prisca; perché mi insegnate con il vostro esempio

ad avere la forza di *mutare mutandis*, e la pazienza di accettare le cose che non si possono cambiare, perchè mi avete sempre permesso di realizzare i miei sogni e seguire il mio cuore. Grazie perchè siete le mie radici e le mie ali.

Grazie a mia sorella Prisca. Siamo state migliori amiche, poi nemiche e di nuovo amiche. Sei il mio termine di paragone e la mia compagna di vita. Grazie perchè nonostante i nostri battibecchi ci sei sempre per me.

Un dovuto grazie va ai nonni che sono sempre arrivati dove altri non riuscivano. Siete il mio sicuro e fido porto. Grazie a voi, la prua di questo mio piccolo vascello, forte della brezza che spira, diretto verso il mare aperto, ha la certezza di trovare rifugio ogni volta ne abbia bisogno. Grazie per i pranzi della Domenica e per le partite a carte, per le lezioni di cucina, di maglia e le vostre storie che porterò sempre con me.

Ringrazio infine tutte le persone che non ho nominato esplicitamente in questa pagina ma che hanno avuto un ruolo importante nella mia vita, perchè i ricordi di tutti voi sono impressi in maniera indelebile nel mio cuore.