

Università degli Studi
di Cagliari



Università degli Studi
di Sassari



AOU Sassari

Congresso Nazionale National Congress

TRENT'ANNI di GINECOLOGIA e OSTETRICIA THIRTY YEARS of GYNECOLOGY and OBSTETRICS

Cagliari 12–14 LUGLIO 2018
Cagliari (Italy) 12th–14th JULY, 2018

Centro Congressi T Hotel
T Hotel Congress Center

LIBRO ABSTRACT

ISBN 978-88-9438-740-7



9 788894 387407

STUDIO PILOTA SULL'EFFICACIA DELLA COMBINAZIONE DI PALMITOILETANOLAMIDE-POLIDATINA SUL DOLORE CRONICO-PELVICO NELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI LAPAROSCOPICA DI ENDOMETRIOSI

Carlotta Giuliani, Michela Anardu, Elisabetta Corvetto, Maurizio D'Alterio, Danilo Deiana, Stefano Angioni

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Abstract

Background

L'endometriosi è una malattia cronica frequente nelle donne in età riproduttiva.

Lo scopo del presente studio è di esaminare il ruolo della combinazione palmitoiletanolamide-polidatina (PEA) nel trattamento delle pazienti con endometriosi sintomatica.

Metodi

Sono state arruolate trenta donne sintomatiche con una diagnosi laparoscopica di endometriosi. Le pazienti sono state trattate con 600 mg di palmitoiletanolamide due volte al giorno per via sublinguale per 10 giorni, e 400 mg di palmitoiletanolamide/40 mg di polidatina per via orale due volte al giorno per 90 giorni. Sono stati valutati i sintomi (dolore pelvico cronico, dispareunia profonda, dismenorrea, dischezia) e il livello di uso di farmaci analgesici al tempo 0, dopo 10, 30, 60, 90 giorni e dopo 30 giorni di sospensione del farmaco. Per valutare l'umore psicologico e la qualità di vita delle pazienti (QoL) all'inizio e alla fine del trattamento sono stati utilizzati due questionari SCL-90 (check list dei sintomi) e un SF-36 (Short Form). Sono state valutate le correlazioni tra i sintomi e la qualità di vita.

Risultati

Tutte le pazienti hanno beneficiato della terapia dopo l'inizio del trattamento, con miglioramento di dolore pelvico cronico, dispareunia profonda, dismenorrea, dischezia, qualità della vita e umore. Inoltre, è stata osservata una riduzione dell'uso di farmaci analgesici. I punteggi relativi alla qualità della vita sono significativamente correlati ai sintomi del dolore.

Conclusioni

Complessivamente, la combinazione di PEA sembra essere molto utile nella terapia non ormonale per il controllo del dolore pelvico associato all'endometriosi.

LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA INFLUENZA GLI ESITI RIPRODUTTIVI POST-OPERATORI NELLE PAZIENTI INFERTILI CON ENDOMETRIOSI?

Margherita Russo, Francesca Dessolis, Francesca Congiu, Maria Elena Malune, Marco Orlando, Stefano Angioni
Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Abstract

Background

L'endometriosi è una patologia clinica rilevante e può causare dolore, dismenorrea, dispareunia, dolore pelvico non ciclico e infertilità. La chirurgia per il DIE prima della FIV è controversa, tuttavia la chirurgia del colon-retto sembra essere una buona alternativa per le donne con infertilità diagnosticata, anche se la precedente ICSI-IVF aveva fallito. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i risultati di una gravidanza nelle donne operate per endometriosi ovarica e endometriosi profonda.

Materiali e metodi

Studio retrospettivo: sono state operate in laparoscopia 299 pazienti da gennaio 2011 a dicembre 2014. 125 erano infertili per almeno 2 anni e avevano espresso intenzione di gravidanza prima dell'intervento chirurgico. In tutte queste pazienti è stata confermata istologicamente la presenza di endometriosi.

L'analisi statistica è stata eseguita dalla regressione logistica binomiale con il metodo Stepwise.

Risultati

125 pazienti sono stati incluse. 68 pazienti (54,4%) hanno avuto una gravidanza. 9 (7,2%) hanno avuto un aborto spontaneo. 1 paziente ha avuto una gravidanza alla fine del follow-up.

La gravidanza è stata concepita spontaneamente nell'86,2% di loro (n = 50). Il 13,8% delle pazienti (n = 8) aveva beneficiato della tecnologia di riproduzione assistita postoperatoria (ART). Il tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e la gravidanza era di $12,15 \pm 1,69$ mesi. La nostra regressione logistica binomiale mostra che le pazienti più giovani avevano un tasso di gravidanza migliore $p = 0,003$ (31,1 rispetto a 34,3 anni).

La nostra regressione lineare multipla mostra che il tempo tra l'intervento chirurgico e la gravidanza spontanea era più breve del tempo tra la gravidanza e l'ART. ($P = 0,001$). In caso di chirurgia radicale (nessuna malattia residua) il tasso di gravidanza era più alto rispetto alla chirurgia conservativa (50,6% contro 39,1% $p = 0,145$).

Conclusioni

I nostri dati suggeriscono che il tasso di gravidanza è fortemente influenzato dall'età e dall'escissione radicale dei noduli di endometriosi profonda.

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DEL CARCINOMA ENDOMETRIALE IN PAZIENTE GRANDE OBESA: CASE REPORT

Valerio Vallerino¹, Gabriele Vallerino², Bruno Piras¹, Valerio Mais¹, Guglielmo Azioni², Pierina Zedda¹, Roberta Piras¹, Anna Maria Beatrice Vacca¹, Enrico Silveti¹, Antonella Piras¹, Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis¹.

¹ *Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari;*

² *Unità Operativa Complessa di Ginecologia e Ostetricia, Presidio Ospedaliero Villa Scassi, ASL 3, Genova.*

Introduction

Obesity is often associated with endometrial cancer (EC). It has been reported that obesity causes at least 39% of cases of EC [1] and 81% of EC patients are obese [2,3]. Obesity is also associated with numerous medical co-morbidities like hypertension, diabetes and cardiovascular disease [4,5] and implies intensive preoperative assessments, perioperative complications, conversion from laparoscopic to open surgery, intensive postoperative care, treatment costs and a reduced free survival [6-12]. Patients with EC, characterized by a BMI higher than 40 have an increased risk of developing surgical complications in comparison with their non-obese counterparts [13].

Surgery is the standard therapy of early stage EC and obesity may represent an obstacle to this treatment and often influences the choice of laparotomic versus laparoscopic surgery.

Material and methods

We present the case of a 60 years old woman affected by EC with one previous caesarian section, two previous endometrial polypectomy, appendectomy, hypertension, diabetes and left leg paralysis due to poliomyelitis. She was tall 145 cm and her weight was 135 kg (BMI: 64). She was considered like ASA 3.

After diagnosis by office hysteroscopy she was evaluated and we decided to perform her hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy.

Of the three kind of surgical approaches, abdominal, laparoscopic or vaginal, we decide to perform a laparoscopic hysterectomy (LH), because there was no possibilities to perform vaginal hysterectomy (VH) due to the length and the habitability of the vagina and for the previous caesarian section. We prefer laparoscopy instead of laparotomy because of its less invasiveness, its better postoperative time, its faster stand and less incidence of wound problem. Furthermore, we thought that if it is feaseble it may be more secure and easier than laparotomy. Anyway we informed the patient of the possibility of conversion to laparotomy.

She had a general anesthesia with a central venous access and was submitted to laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy.

We performed an open laparoscopy and inserted an Hudson's trocar, we insert three 10 mm trocar width and 20 cm of length. We utilized an advanced bipolar clamp (BICLAMP) and an atrumatic clamp in the lateral trocars and in the central trocar we utilized to cut coagulate and dissect an advanced surgical device (ULTRACISION). We practiced an extrafascial hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, with adhesiolysis of adherence between left ovary and bowel and between uterus and bladder in the site of previous cesarian's scar. The uterus with the annexes was extracted by the vagina and we practiced a laparoscopic suture of the vagina.

The operation was completed in 93 minutes, there was not intraoperative complications and the vagina was closed by endoscopic suture. Blood loss was less than 50 cc.

Results

The patient was discharged on the third postoperative day without complication. She had a normal postoperative period without fever, bowel function was in the second day and haemoglobin values were in the normal range.

The definitive histopathologic examination determined endometrioid adenocarcinoma well differentiated FIGO stage IA (pT1a/ G1- pNx).

Discussion

Standard treatment of EC is hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy +/- pelvic and para-aortic removal of lympho glands. It may be practiced by laparotomy or by laparoscopy techniques. Vaginal approach is usually not recommended for surgical treatment of endometrial cancer because is not possible to look the abdominal cavity and it is not possible to sure of adnexa removal.

In patients with malignant obesity the indication and the radicality of the surgery are different and in these cases is been purposed to have a conservative approach with medical therapies (14).

Many authors suggest VH for these patients, because it avoids abdominal incision, it has an easier access to uterus removal, consents locoregional anesthesia, and postoperative complications are easier and more rare, patients may be earlier mobilized and stand. In addition, it avoids abdominal wall incision and dissection with the risk of wound dehiscence and postoperative hernia. (6,15). In some cases, like in our experience, VH is not proposable. In fact, a very long and hold vagina and the presence of adhesions due to previous surgery make VH not sure in relationship to many intraoperative and postoperative complications.

Our experience shows that LH in a malignant obese patients (BMI 64) may be possible. This technique has all the advantages of the vaginal approach and moreover consents a peritoneal staging of the disease and the quit sure possibility of bilateral salpingo-oophorectomy. A retrospective study which compared vaginal and laparoscopic hysterectomy performed for benign disease in obese patients showed that laparoscopy does not increase operative time in comparison with VH, and patients undergoing LH experienced a slightly lower blood loss, short length of hospital stay and lower complication rate than patient undergoing VH. Moreover LH allows a high rate of salpingo-oophorectomy in comparison with VH (16).

Blikkental et al reported a 10.6% rate of laparotomy conversion in obese patients (BMI > 35) undergonig LH, and they underline that in current prospective LH should became the more frequently proposed approach to hysterectomy in obese patients (17). An increased experience in LH might enable of the improvements in the outcomes of this procedure in these patients (17).

In literature it is reported that the heaviest patient that had a surgical treatment for EC was a woman with a BMI of 74 and she had a successful VH with bilateral salpingo-oophorectomy. They report the case of an other women with a BMI of 55 who had a LAVH (15). To our knowledge, our case is related to the heaviest woman with EC treated with LH surgical approach. Our experience suggests that in these patients when surgery is possible may be appropriate to practice a LH, knowing that may be a rate of conversion to laparotomy; VH when possible may be a safe alternative with some benefits and some handicaps.

References

1. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91:421–30.
2. A. Smits, A. Lopes, N. Das, R. Bekkers, K. Galaal, The impact of BMI on quality of life in obese endometrial cancer survivors: does size matter? *Gynecol. Oncol*. 2014;132:137–141.
3. A.N. Fader, H.E. Frasure, K.M. Gil, N.A. Berger, V.E. von Gruenigen, Quality of life in endometrial cancer survivors: what does obesity have to do with it? *Obstet. Gynecol. Int*. 2011;2011:308609.
4. V.E. von Gruenigen, S.E. Waggoner, H.E. Frasure, M.B. Kavanagh, J.W. Janata, P.G. Rose, et al., Lifestyle challenges in endometrial cancer survivorship, *Obstet. Gynecol*. 2011; 117:93–100.
5. H. Mahdi, A.M. Jernigan, Q. Aljebori, D. Lockhart, M. Moslemi-Kebria, The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer, *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2015;22:94–102.
6. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. 4 The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2014;133:23–7.
7. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:763–71.
8. Kondalsamy-Chennakesavan S, Gordon LG, Sanday K, Bouman C, De Jong S, Nicklin J, et al. Hospital costs associated with adverse events in gynecological oncology. *Gynecol Oncol*. 2011;121:70–5.
9. Kondalsamy-Chennakesavan S, Janda M, Gebiski V, Baker J, Brand A, Hogg R, et al. Risk factors to predict the incidence of surgical adverse events following open or laparoscopic surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2012;48:2155–62.
10. Graves N, Janda M, Merollini K, Gebiski V, Obermair A, committee Lt. The cost-effectiveness of total laparoscopic hysterectomy compared to total abdominal hysterectomy for the treatment of early stage endometrial cancer. *BMJ Open*. 2013; 3(4): e001884. doi:10.1136/bmjopen-2012-001884.
11. Canlorbe G, Bendifallah S, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, Coutant C, et al. Severe Obesity Impacts Recurrence-Free Survival of Women with High-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2014;22:2714–21.
12. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol*. 2010;28:4074–80.
13. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a gynecologic oncology group LAP2 ancillary data study, *Gynecol Oncol*. 2014;133:23–7.
14. Obermair A, Brennan DJ, Baxter E, Armes JE, Gebiski V, Janda M. Surgical safety and personal costs in morbidly obese, multimorbid patients diagnosed with early-stage endometrial cancer having a hysterectomy. Obermair A, Brennan DJ, Baxter E, Armes JE, Gebiski V, Janda M. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016 Feb 9;3:1.
15. Popovic MD, Banicevic AC, Popovic B, Ceric A, Banicevic A, Popadic D. Treatment of endometrial cancer in patient with malignant obesity. *Med Arch*. 2014;68:69–70.

16. Bogani G1, Cromi A2, Serati M2, Di Naro E3, Casarin J2, Pinelli C2, Uccella S2, Leone Roberti Maggiore U4, Marconi N2, Ghezzi F2. Laparoscopic and vaginal approaches to hysterectomy in the obese. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jun;189:85-90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.035. Epub 2015 Apr 10.
17. Blikkendaal MD, Schepers EM, van Zwet EW, Twijnstra AR, Jansen FW. Hysterectomy in very obese and morbidly obese patients: a systematic review with cumulative analysis of comparative studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:723-38.

INCIDENZA DELLA TROMBOSI NELLE PAZIENTI CON PCOS

Claudia Succu, Giulia Greco, Sara Loi, Diletta Solari, Jessica Sorgia, Gian Benedetto Melis, Anna Maria Fulghesu

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Obiettivi

Lo scopo dello studio è quello di identificare l'incidenza di eventi tromboembolici (TEV) nelle pazienti con PCOS che hanno assunto al momento della TVP o precedentemente terapia estro-progestinica.

Materiali e metodi

Abbiamo preso in esame con uno studio di coorte retrospettivo multicentrico, un campione di 994 pazienti con diagnosi di PCOS secondo i Criteri di Rotterdam¹ che hanno assunto terapia con pillola estro-progestinica, di età compresa tra i 16-58 anni.

Le pazienti, di un'età media di 34 anni, sono state seguite dal 1997 al 2017, con un follow-up durato in media 38 mesi. 174 pazienti sono state prese in carico presso il Policlinico Universitario "Duilio Casula" di Cagliari Monserrato, le restanti 820 presso la Clinica medica 3 di Padova, tra il 1997 ed il 2017.

I dati raccolti includono un'attenta anamnesi personale e familiare, i parametri antropometrici, la presenza di acne e irsutismo (valutati rispettivamente con gli score di Cremoncini e Ferriman-Gallway), i dosaggi ormonali ed ematochimici fra il 5° e l'8° giorno del ciclo e infine un'ecografia ginecologica TV o TA.

Risultati

Nel nostro campione 11 pazienti in totale hanno sviluppato un evento tromboembolico, per un'incidenza di 34,4/10.000 pazienti/anno. Di questi 11 casi, 4 sono rappresentati da episodi isolati di trombosi venosa profonda, 4 di trombosi venosa superficiale, un caso di TVP seguita da embolia polmonare, un caso di TVP nei seni venosi cerebrali e un caso di tromboflebite agli arti superiori.

Abbiamo poi diviso le pazienti in due gruppi: 6 pazienti su 11 hanno sviluppato TEV nello stesso periodo di assunzione del contraccettivo orale, mentre in 5 casi la patologia si è manifestata successivamente all'interruzione della terapia. In questo secondo gruppo erano presenti dei fattori di rischio ulteriori per lo sviluppo di TVP oltre la terapia estroprogestinica; in particolare, 4 su 5 (l'80%) erano pazienti in gravidanza o puerperio, mentre 1 (20%) ha sviluppato la trombosi dopo posizionamento di agocannula.

L'estrogeno sintetico che accomuna le pillole assunte dalle pazienti che hanno sviluppato TEP è l'etinilestradiolo (EE). L'incidenza delle pazienti che lo hanno assunto e che nel corso della loro vita hanno avuto una trombosi è di 6/10.000 donne/anno, quella delle donne che hanno avuto la TVP solo in seguito alla pillola è di 5,2/10.000/donne/anno.

Il progestinico che nel 66,67% dei casi è stato assunto dalle pazienti del primo gruppo è il drospirenone, mentre nel 40% delle pazienti del secondo gruppo il progestinico chiamato maggiormente in causa (40%) è il gestodene.

Per quanto riguarda i generici fattori di rischio di eventi tromboembolici, abbiamo riscontrato che l'incidenza dell'obesità è maggiore nelle sole pazienti con TEV rispetto al campione totale (27,27% versus 13,36%). Sono fumatrici invece solo il 18,18% delle pazienti con TEV, mentre nel campione totale le fumatrici rappresentano ben il 30,84%. Sia il diabete che le dislipidemie infine sono presenti nel 20% delle pazienti con TEV, contro rispettivamente il 12,41% e il 3,5% del campione.

L'insulinemia è stata presa in considerazione solo nel gruppo delle 194 pazienti sarde, presenta un'incidenza di 24,28% (N=1/174); la paziente insulinemica ha sviluppato una TVP.

La familiarità per TEV nel campione totale è del 10,45%; nelle pazienti con TEV è del 36,36%.

Su 5 di 11 pazienti (45,5%) che hanno sviluppato TEV abbiamo riscontrato la presenza di una mutazione genetica dei fattori della coagulazione o di fattori anticoagulanti (Antitrombina III, Proteina C e S), contro il 9,8% del campione totale.

Discussione

Nella paziente con PCOS la terapia EP è di scelta qualora non vi sia desiderio di gravidanza e si voglia correggere l'irsutismo e le irregolarità mestruali, tuttavia non corregge le alterazioni metaboliche che accompagnano questa condizione.

Nelle donne affette da PCOS in terapia EP l'incidenza di TEV è di 24/10.000 donne/anno, maggiore rispetto all'incidenza nella popolazione sana (3-4 casi su 10.000 donne/anno). I dati emersi dal nostro studio sono in linea con quanto riportato in letteratura; l'incidenza calcolata nel nostro campione è risultata 1,4 volte maggiore. In una paziente con PCOS, con un profilo metabolico intrinsecamente alterato (con tutte le conseguenze a livello cardiovascolare che questo comporta), l'aumento del rischio non va sottovalutato al momento di scegliere la terapia da intraprendere.

È necessario eseguire, prima di prescrivere una terapia EP, un'accurata anamnesi sui fattori di rischio della paziente, personali e familiari; se necessario approfondire l'analisi con la ricerca di eventuali mutazioni nei fattori della coagulazione e personalizza-

re la terapia sia nella scelta delle molecole, sia nelle dosi di estrogeno e progestinico, personalizzando la terapia sulla paziente, in attesa di ulteriori studi che chiariscano definitivamente il rapporto dei TEV con le terapie EP.

Bibliografia

1. G. D. Ambrogio, M. Mangia, U. O. Ostetricia, O. San, and V. Carmiano, "Contracezione Orale E Rischio Cardiovascolare," vol. 2, pp. 49–54.
2. S. T. Bird, J. A. C. Delaney, M. Etminan, J. M. Brophy, and A. G. Hartzema, "Drospirenone and non-fatal venous thromboembolism: Is there a risk difference by dosage of ethinyl estradiol?," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, no. 6, pp. 1059–1068, 2013.
3. J. Coope, J. M. Thomson, and L. Poller, "Effects of 'natural oestrogen' replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting," *Br. Med. J.*, vol. 4, no. 5989, p. 139, 1975.
4. C. Klipping, I. Duijkers, S. Parke, U. Mellinger, M. Serrani, and W. Junge, "Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: An open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel," *Drugs R D*, vol. 11, no. 2, pp. 159–170, 2011.
5. A. Lanzone et al., "Contracezione orale e sindrome dell'ovaio policistico," vol. 2, pp. 38–41.
6. P. Moghetti, "Terapia della sindrome dell' ovaio policistico," vol. 4, pp. 131–132.
7. B. H. Stegeman et al., "Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis," *Bmj*, vol. 347, no. sep12 1, pp. f5298–f5298, 2013.
8. L. C. Torchen, "Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 17, no. 12, 2017.
9. M. J. Toth, E. T. Poehlman, D. E. Matthews, a Tchernof, and M. J. MacCoss, "Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats.," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 280, no. 3, pp. E496-501, 2001.

AUMENTO DEL TASSO DEI TAGLI CESAREI IN ITALIA: QUALI FATTORI? ANALISI DEL FENOMENO ATTRAVERSO L'UTILIZZO DEL "WHO BUILDING BLOCKS HEALTH SYSTEMS FRAMEWORK"

Valentina Laurita Longo^{1,2} Thierry Beia², Irene Gittardi³, Michela Boldrini⁴, Manuela Neri¹, Gian Benedetto Melis¹

¹ Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOUC), Cagliari;

² Queen Margaret University, Institute for Global Health and Development, Edinburgh; ³ Studio legale Luca Santa Maria e associati. Milano; ⁴Università degli Studi di Bologna, Dipartimento di Scienze Economiche,, Bologna

Along with an international increase in the efficiency of the Cesarean-section (CS), the procedure's appropriateness weighed against the potential short and long-term maternal complications has become an area of acute concern world-round. For Italy, exceeding the WHO recommendation for a 10-15% annual CS rate more severely than any other European country (at 35.7%), the identification of encouraging factors is critical to curbing the 'hyper-medicalization' of childbirth. This study presents an investigation of the Italian health system (HS) through the six dimensions of the WHO health system framework (WHOHSF), considered an essential starting point for targeting areas in which the CS rates in Italy are impacted. Through the WHOHSF, a complex interaction between multiple actors and factors impacting CS rates is revealed. Furthermore, these factors are subject to high variability across the national context, the issue therefore requiring a synergistic package of interventions on the regional and national levels. Our findings further suggest that the standardization of CS classification, using the Robson classification for instance, should be prioritized. If universally adopted, a classification system will provide more accurate epidemiological data for the effective establishment of the targeted interventions necessary for the reduction of medically unjustified CS in Italy.

IL PIANO DEL PARTO E LE POSSIBILI IMPLICAZIONI ALLA LUCE DELLA LEGGE 219 DEL 22 DICEMBRE 2017 SULLE NORME IN MATERIA DI CONSENSO INFORMATO E DI DISPOSIZIONI ANTICIPATE DI TRATTAMENTO (DAT)

Antonella Chiodo, Michela Melis, Rossella Mereu, Valentina Locati, Cecilia Gentile, Anna Maria Paoletti, Gian Benedetto Melis, Alessandra Meloni

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari.

Introduzione

Il piano del parto (o *birth plan*) è una proposta della donna rivolta alla struttura ospedaliera contenente esigenze e aspettative per il parto e i giorni seguenti di degenza. Si tratta di un modulo, debitamente compilato dalla gestante, nella quale vengono minuziosamente riportate tutte le procedure alle quali la stessa intende/non intende sottoporsi in occasione del travaglio, del parto, del post-partum e del puerperio con particolare riferimento al sostegno all'allattamento, manifestando in questo modo il suo consenso/dissenso alle stesse.

Il piano del parto, rappresenta potenzialmente un valido strumento di continuità assistenziale se fondato su un rapporto di fiducia e rispetto reciproci, e se ispirato alle raccomandazioni OMS sul parto fisiologico, alle aspettative della donna rispetto alla nascita, nonché alla consapevolezza da parte della donna della necessità di eventuali manovre assistenziali atte a garantire una nascita in condizioni di sicurezza.

Il consenso è il principio di liceità di qualsiasi atto medico; rappresenta l'espressione di adesione volontaria, consapevole e libera del paziente, e fonda le proprie basi sugli articoli 13 e 32 della Costituzione. La violazione dell'acquisizione del consenso, al di fuori dei casi previsti dalla legge, costituisce una lesione del diritto di autodeterminazione.

Il consenso, perché sia valido, deve essere innanzitutto informato, quindi preceduto da una adeguata e dettagliata informazione; consapevole, e cioè derivante da una chiara e completa informazione in merito alla diagnosi, prognosi e trattamento, nonché rischi e potenziali complicanze; reale e specifico; preventivo; personale, tranne che in casi specifici imposti dalla legge; revocabile; aggiornato; legale; immune da vizi; attuale, offerto al momento della prestazione [1].

Il consenso informato nel nostro ordinamento venne introdotto dalla famosa sentenza "Massimo" (Cass. Pen., Sez. V, 1992/5639) degli anni novanta dello scorso secolo e di fatto ha aperto la breccia a cambiamenti nella deontologia medica e a parziali modifiche solo in alcune normative di settore.

Secondo la sentenza della Corte costituzionale n. 438 del 2008, il "consenso informato, inteso quale espressione della consapevole adesione al trattamento sanitario proposto dal medico, si configura quale vero e proprio diritto della persona".

La Corte richiama in proposito numerose norme internazionali, tra cui l'art. 5 della Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, firmata ad Oviedo il 4 aprile 1997, ratificata dall'Italia con legge 28 marzo 2001, n. 145, che prevede che «un trattamento sanitario può essere praticato solo se la persona interessata abbia prestato il proprio consenso libero ed informato» e l'art. 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, proclamata a Nizza il 7 dicembre 2000, che sancisce che «ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica» e che nell'ambito della medicina e della biologia deve essere in particolare rispettato, tra gli altri, «il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge».

La legge 219 del 22 Dicembre 2017 sulle Norme in Materia di Consenso Informato e di Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) esplicita che: "Ogni persona ha il diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi. Ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte (...) qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso. Ha inoltre, il diritto di revocare in qualsiasi momento, il consenso prestato, anche quando la revoca comporti l'interruzione del trattamento fermo restando la possibilità per il paziente di modificare la propria volontà. Il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo e, in conseguenza di ciò, è esente da responsabilità civile o penale nelle situazioni di emergenza o di urgenza il medico e i componenti dell'equipe sanitaria assicurano le cure necessarie, nel rispetto della volontà del paziente ove le sue condizioni cliniche e le circostanze consentano di recepirle".

Alla luce di questo quadro, la legge italiana sulla "Tutela dei diritti della partoriente, la promozione del parto fisiologico e la salvaguardia della salute del neonato" del 2006 propone di promuovere una maggior tutela dei diritti della gestante e del neonato ed un'appropriatezza assistenza all'intero percorso-nascita da parte del Servizio Sanitario Nazionale [3].

Nel nostro lavoro ci si è posti il problema di cogliere il significato, sia dal punto di vista giuridico sia medico-legale sia assi

stenziale, del “documento” raccomandato dall’OMS fin dal 1985, e che sempre più donne presentano all’ostetrico all’atto di ammissione in sala parto: il cosiddetto “Piano del parto” [4].

Scopo dello studio

Individuare un “mezzo di alleanza” per garantire quanto più possibile un’esperienza positiva del parto in un ambiente che offra criteri di massima sicurezza mediante l’applicazione dei principi della Medicina Narrativa.

Materiali e Metodi

Analisi delle raccomandazioni

Sin dal 1985 l’O.M.S. suggerisce l’adozione di un “piano del parto”, inserito nella Categoria A, punto 1, delle pratiche da incoraggiare nell’assistenza al parto fisiologico [4].

Nel piano del parto vengono riproposti i 15 punti inseriti nel protocollo OMS sul parto fisiologico (Tab. 1) che individua i principi cruciali da rispettare durante il travaglio e il parto, per un’assistenza personalizzata e pianificata.

Tabella 1. Raccomandazioni O.M.S. sul parto fisiologico (1985)

1. Deve essere assicurata la presenza di una persona di scelta della neo madre – familiare o non
2. A tutte le donne che partoriscono in una struttura deve venir loro garantito il rispetto dei loro valori e della loro cultura
3. Parti vaginali dopo cesareo dovrebbero venire incoraggiati
4. L’induzione del travaglio deve essere riservata solo per specifiche indicazioni mediche
5. La rottura artificiale delle membrane, fatta di routine, non ha nessuna giustificazione scientifica e se non richiesto, si raccomanda solo in uno stadio avanzato del travaglio
6. Non c’è nessuna indicazione per la rasatura del pube e per il clistere prima del parto
7. Durante il travaglio si dovrebbe evitare la somministrazione routinaria di farmaci, se non per casi specifici
8. Il monitoraggio elettronico fetale, fatto di routine, deve essere eseguito solo in situazioni mediche particolarmente selezionate e nel travaglio indotto
9. Si deve incoraggiare la donna a camminare durante il travaglio ed a scegliere liberamente la posizione a lei più adatta al parto
10. L’uso sistematico dell’episiotomia non è giustificato
11. Il neonato in salute deve restare con la madre ogni volta che le condizioni dei due lo permettano
12. Si deve promuovere immediatamente l’inizio dell’allattamento già prima che sia lasciata la sala parto
13. L’allattamento costituisce l’alimentazione normale ideale del neonato e dallo sviluppo del bambino basi biologiche ed effetti impareggiabili.
14. Si deve incoraggiare le madri a tenere il bambino vicino a loro e ad offrirgli il seno ogni volta che il bimbo lo richiede
15. Si deve prolungare l’allattamento al seno il più possibile e di evitare il complemento di aggiunte. (fino a 4-6 mesi di vita del bambino)

Durante gli ultimi anni si è prestata sempre più attenzione all’umanizzazione del travaglio e del parto, ovvero a tutti quegli elementi che consentano alle donne di vivere un’assistenza volta a garantire un’esperienza sicura e positiva della nascita.

L’OMS ha ribadito tali raccomandazioni nel documento “*Intrapartum care for a positive childbirth experience*”(2018) fondate sui principi del “*Women centred philosophy*” basata su gli aspetti clinici che garantiscano gli strumenti per un travaglio e parto sicuro nel rispetto dei bisogni psicologici ed emozionali della donna secondo il principio base che “Ogni travaglio è unico e progredisce a ritmi differenti” [2].

Il Piano del parto

Oggi il Piano del parto è facilmente reperibile sui principali siti/blog di informazione su gravidanza e parto (www.pianetamamma.it, www.lagravidanza.net, www.gravidanzeonline.it etc), non curati da personale sanitario, e si fonda sul consenso/dissenso da parte della donna a delle procedure ostetriche cui si ricorre di frequente durante il travaglio e il parto. Riportiamo due esempi di Piano del Parto disponibile sul Web a cui le donne posso ispirarsi per redigerne uno personale tratti da www.pianetamamma.it e www.lagravidanza.net.

*Al Responsabile degenza ostetrica e ginecologica dott. XXX, Alle ostetriche del reparto dell'Ospedale XXX di XXX
La mia data presunta di parto è il (giorno, mese e anno) e in accordo tra di noi, abbiamo scelto di partorire presso il vostro ospedale.*

La nascita del nostro bambino/a ha per noi moltissima importanza e speriamo che voi lo comprendiate.

Durante il periodo della gravidanza abbiamo maturato alcune richieste, che sono considerate da noi molto importanti per poter vivere serenamente e consapevolmente la nascita del nostro bambino. Siamo consapevoli del fatto che qualora si presentasse una reale necessità di intervenire non esiteremmo a seguire le indicazioni mediche che man mano fornirete.

- Vorrei avere mio marito vicino per tutto il tempo e poter conservare la mia intimità.*
- Desidererei non subire la rasatura del pube e non vorrei vedermi somministrato il clistere.*
- Se dovessi avere fame vorrei poter mangiare e bere durante la prima fase del travaglio, allo scopo di fare scorta di energie per lo sforzo del parto.*
- Vorrei poter creare un'atmosfera rilassante nella sala di travaglio: luce debole, musica di rilassamento, ecc.*
- Vorrei potermi muovere liberamente durante il travaglio e rispettarne i tempi.*
- Non desidero che le acque vengano rotte artificialmente.*
- Vorrei che il tempo del tracciato fosse limitato al minimo indispensabile e il controllo fosse fatto con strumenti chemi consentano il movimento.*
- Vorrei evitare che il travaglio venisse accelerato dall'iniezione di ossitocina.*
- Durante il parto vorrei poter assumere le posizioni che ritengo più comode per agevolare la discesa del bambino espingere come e quando mi sento.*
- Vorrei non fosse praticata l'episiotomia se non strettamente necessaria e che comunque mi fosse chiesto il consenso prima di praticarla.*
- Se viene deciso di fare il taglio cesareo vorrei che qualcuno si prendesse il tempo di spiegarmi il perché di questa decisione (eccetto in caso d'urgenza).*
- In caso di cesareo, vorrei che mio marito restasse al mio fianco durante l'intervento per poter accogliere nostro figlio insieme.*
- Desidererei accogliere il mio bambino prima che gli venga tagliato il cordone ombelicale.*
- Desidererei che il cordone ombelicale venisse tagliato solo quando smette di pulsare.*
- Vorrei poter espellere la placenta attraverso le spinte senza che l'ostetrica faccia pressione sul mio ventre.*
- Vorrei allattare mio figlio entro la sua prima ora di vita.*
- Desidero che mio figlio venga alimentato soltanto con il mio colostro e con il mio latte, e che non gli vengano dati altri alimenti.*
- Vorrei che al mio bambino non venissero somministrate bevande o soluzioni glucosate.*
- Desidero che per qualsiasi somministrazione di sostanze a me o al bambino mi venga chiesto il permesso e ottenuto il mio consenso*
- Desidero avere il bambino sempre con me.*
- Desidero che il bambino rimanga con me, dopo il parto, fino al momento della visita pediatrica, e poi mi sia riportato subito dopo, a meno che non sia io a richiedere diversamente.*
- Il padre desidera accompagnare il figlio per i controlli (bagnetto, eccetera). Ringraziamo anticipatamente tutto il personale che ci seguirà in questo evento così importante per noi, sapendo che farete di tutto per il nostro benessere.*

Durante questi nove mesi abbiamo avuto assieme al mio compagno la possibilità di lavorare sui bisogni a nostro parere fondamentali del nostro bambino e della nostra coppia. A tal proposito, nel rispetto delle nostre scelte e della nostra salute, vorremmo che fossero assecondate le seguenti nostre richieste:

- La presenza del mio marito o compagno per tutto il tempo del percorso, del travaglio, parto e postparto.*
- La presenza di una persona di fiducia oltre a quella di mio marito.*
- La presenza di personale ospedaliero nella misura minore possibile.*
- La libertà di scegliere le posizioni desiderate nel travaglio e nel momento del parto.*
- La riduzione al minimo indispensabile del monitoraggio e delle visite vaginali.*
- Che io non venga sottoposta a clistere, tricotomia, rottura del sacco ed episiotomia di routine.*
- Che io non venga sottoposta senza il mio consenso, a somministrazione di ossitocina o di altri tipi di farmaci anche se ritenuti indispensabili dagli operatori.*
- Che vengano rispettati i tempi tecnici di espulsione della placenta.*
- Che il bambino mi venga dato il più precocemente possibile dopo il parto per facilitare il legame e l'avvio dell'allattamento.*
- Che il bambino mi stia costantemente vicino con l'aiuto ed il sostegno del personale.*
- Che non venga separata dal bambino nemmeno nelle due ore successive al parto, ovvero quelle di osservazione.*
- Che non vengano somministrati al bambino, in mia assenza, altri alimenti, compresa la soluzione glucosata o che non gli vengano offerti oggetti consolatori come ciucci o tettarelle di biberon.*

Ringraziandovi anticipatamente per l'attenzione e la disponibilità che ci avete dedicato, ci auguriamo che queste nostre richieste vengano prese in considerazione.

Medicina Narrativa

La medicina narrativa ha come principale obiettivo quello di utilizzare il ruolo relazionale e terapeutico del “raccontare l’esperienza di malattia” da parte del malato e la capacità di “saper ascoltare” del medico che lo cura. Alla base di tale obiettivo è l’umanizzazione della medicina attraverso l’applicazione delle *Medical Humanities*. Secondo R. Charon fondatrice della *Narrative Based Medicine*, alla malattia sotto il profilo biologico, deve affiancarsi l’*illness* ovvero il vissuto personale della malattia stessa. Ponendo la dimensione individuale al centro dell’attenzione in contrapposizione al particolare (*disease*): “dunque sovrapporre il malato alla malattia” [5].

Tutto questo determina anzitutto un miglioramento del rapporto medico-paziente, ma soprattutto crea un canale comunicativo privilegiato. La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. La Medicina Narrativa (NBM) si integra con l’Evidence-Based Medicine (EBM) e, tenendo conto della pluralità delle prospettive, rende le decisioni clinico-assistenziali più complete, personalizzate, efficaci e appropriate.

Dunque la “Comunicazione come Atto Medico” così come annoverato nelle diverse linee guida nazionali, nelle raccomandazioni WHO intrapartum care del [2] e riportato dall’attuale Legge 219 del 2017 in cui si legge che “Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura”.

L’applicazione di questi principi al piano del parto significa utilizzare un mezzo che raccolga ed elabori le conoscenze scientifiche, coniugandole con comportamenti assistenziali rispettosi degli stati emotivi e mirati al mantenimento del massimo benessere della partoriente e del nascituro [3].

Risultati

L’applicazione dei principi della Medicina Narrativa alle attuali raccomandazioni per l’assistenza intrapartum ha portato alla proposta di un Piano del parto rinominato come “*Insieme verso il parto*”.

Il questionario prevede una parte dedicata ai dati anagrafici e all’anamnesi ostetrica (numero di gravidanze e parti) nonché una parte introduttiva sul vissuto della gravidanza al fine di costruire una relazione empatica con le donne e attraverso cui queste possano comunicare al personale sanitario che le assisterà in travaglio ed al parto le proprie necessità ed esigenze che vorrebbero vedere soddisfatte. Le procedure che vorrebbero o eviterebbero sono poste in modo narrativo più che in forma di consenso/dissenso [6]. La parte dedicata alle raccomandazioni OMS è posta in modo che la donna possa esprimere tramite risposte aperte dubbi o considerazioni relative a manovre assistenziali (rasatura del pube, induzione del parto, uso del clistere, infusione di medicinali, tracciato cardiocografico, amniorexi, episiotomia ecc.). Il questionario procede con risposte aperte circa la possibilità di vivere l’esperienza del travaglio e del parto in acqua, sulla possibilità di usufruire della parto-analgesia tramite gli incontri informativi periodici con le gestanti e la successiva visita anestesilogica (conoscenza sull’argomento/ esperienze simili in gravidanze passate/ esperienza durante il parto). Seguono delle risposte aperte su come la futura madre vorrebbe gestire le prime ore del post-partum e sulla possibilità di trascorrere del tempo insieme al proprio bambino consapevole del fatto che le prime ore dopo la nascita rappresentano una tappa fondamentale del rapporto madre-bambino per l’avvio dell’allattamento al seno, l’attaccamento e la colonizzazione del microbiota materno della cute e delle mucose del neonato. La gestante ha la possibilità, inoltre, di esprimere le sue conoscenze relativamente al contatto pelle a pelle conscia del fatto che questo facilita l’avvio dell’allattamento, calma il neonato, migliora il suo adattamento neonatale e consente la colonizzazione del neonato con germi materni. La futura mamma può liberamente esprimere inoltre le sue conoscenze sull’importanza di allattare il bambino al seno, sulla opportunità di trascorrere il periodo della sua degenza insieme al suo bambino sia di giorno che di notte (a meno che non sia impedito da motivi di salute del bambino o materni) con la possibilità di riconoscere al più presto i segnali di fame del neonato, i suoi ritmi e i suoi bisogni in tutto supportata dal personale sanitario. Infine segue una domanda circa la possibilità offerta dalla nostra clinica sulla donazione del sangue cordonale come pratica indolore per mamma e bambino ma con la possibilità di cura per le persone affette da patologie trattabili con il solo trapianto di cellule staminali emopoietiche.

è prevista la firma della donna in calce al documento ai fini dell’autorizzazione al trattamento dei dati personali.

Il questionario viene consegnato alla donna presso il termine della gravidanza dal personale ostetrico/ginecologico che ha avuto in carico il monitoraggio della gravidanza, la donna lo compila in autonomia e lo commenta insieme al personale ostetrico al controllo successivo. *Insieme verso il parto* si propone come strumento di alleanza terapeutica tra la donna e coloro che la assisteranno relativamente all’espressione delle proprie emozioni ed alla riflessione sul proprio vissuto.

Il successivo colloquio tra la gestante e il personale esperto permette di far emergere dubbi relativamente ad alcune manovre assistenziali: quali amniorexi, induzione del travaglio di parto, episiotomia; donne che mostrano scarsa conoscenza dell’argomento e infine coloro che esprimono dubbi non meglio precisati.

Conclusioni

Oggi l’ospedalizzazione dell’evento nascita comporta intrinsecamente una medicalizzazione e un sovrautilizzo delle prestazioni

diagnostiche, non sempre determinate da bisogni di salute, che rischiano di trasformare gravidanza e parto da eventi naturali in eventi patologici. Ciò può determinare un mancato rispetto dei tempi dettati dalla fisiologia dell'evento fino a sfociare nella iatrogenicità con conseguenze per la salute materna e neonatale a breve e lungo termine, come l'eccessivo ricorso al taglio cesareo. A dirlo è l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che denuncia un'«eccessiva medicalizzazione» nei parti [2]. Il recente documento promulgato dal Ministero della Salute sulla gestione delle gravidanze a basso rischio ostetrico (BRO) in cui si evidenzia “un approccio a volte eccessivamente medicalizzato al percorso gravidanza/travaglio/parto/nascita con il rischio di interventi assistenziali inappropriati rispetto all'evoluzione naturale del percorso”. Tale documento raccomanda che “l'assistenza al percorso nascita garantisca una mamma e un bambino in perfetta salute con il livello di cure più basso possibile compatibilmente con la sicurezza” [7]. Il piano del Parto si inserisce nel modello organizzativo proposto dal basso rischio ostetrico (BRO), un modello di tipo organizzativo/assistenziale in cui la gravidanza e il parto a basso rischio siano gestiti in autonomia da personale ostetrico [7]. Conoscere le aspettative, le ansie, i timori della donna può essere di supporto per aumentare l'empatia, aumentare l'alleanza donna/ostetrica/medico e colmare il vuoto tra la figura dell'ostetrica/medico che ha accompagnato la donna in gravidanza e colei/ui che la assisterà al parto, poiché data l'organizzazione dei punti nascita vigente nel nostro Paese le due figure coincidono. La stesura del Piano del Parto viene comunemente interpretata e presentata dalla donna come un elenco di richieste perentorie e/o procedure a cui la donna non si vorrebbe sottoporre, spesso frutto di “passaparola”, non sostenuto da una adeguata informazione.

In considerazione di quanto fino ad ora riportato sul consenso, e soprattutto sulle caratteristiche che questo debba avere per essere considerato valido, è evidente che il piano del parto così come comunemente inteso possa rappresentare uno strumento che apre degli interrogativi giuridici piuttosto che esprimere le aspettative della donna relative al prossimo parto.

In particolare, ci si deve necessariamente confrontare con “l'attualità” dell'eventuale consenso/dissenso, inteso dal punto di vista strettamente temporale, rispetto al momento del parto, oltre che sulla reale “informazione” resa alla partoriente; infatti, in un'epoca nella quale le informazioni possono essere facilmente acquisite sulla rete, e considerando che non sempre si tratta di informazioni qualitativamente valide, il piano del parto può rappresentare non l'auspicato strumento di alleanza terapeutica tra le figure coinvolte nella gestione della gravidanza e del parto, ma un vero e proprio ostacolo per un'assistenza sicura volta a garantire un'esperienza positiva della nascita. Il venire meno di una delle caratteristiche del consenso –in questo caso, del dissenso- ne annulla la validità. È assolutamente opportuno dunque, in caso di espresso dissenso nel Piano del Parto, fornire alla donna indicazioni e informazioni per una scelta consapevole nell'ottica di un'esperienza positiva del parto. La donna deve essere opportunamente informata sugli interventi-necessari e voluti, per mantenere uno stato di realizzazione e di controllo nel prendere le decisioni, e ciò le deve essere garantito, nel rispetto non solo della Convenzione di Oviedo del 1997, ma anche dei recentissimi sviluppi normativi in tema di DAT.

L'associazione di domande a risposta aperta relative al vissuto della donna nella parte introduttiva del piano parto da noi proposto si è dimostrata rilevante dal punto di vista della comunicazione e dell'empatia tra donna e ostetrico/ginecologo nella nostra esperienza [7].

La modalità comunicativa di *Insieme verso il parto* ha permesso l'instaurarsi di un'immediata relazione tra l'ostetrico/ginecologo e la donna, favorevole ad una fase di rappresentazione materna della gravidanza importante sia per l'ostetrica che per la donna [8]. La modalità narrativa, impostata seguendo un modello di *Narrative Based Medicine* [9] con la compilazione diretta del questionario, ha consentito alla donna di esprimersi in totale libertà, di indagare la propria sfera emozionale e di mettere in luce i propri sentimenti relativamente alla gravidanza in atto, riducendo il muro di soggezione che può emergere nel confronto diretto con l'ostetrica. La successiva discussione con il personale sanitario si è rivelata indispensabile per una comunicazione efficace con la donna, al fine di creare dei momenti di crescita per ambo le parti, nonché chiarire eventuali dubbi.

È risultato un utile strumento di comunicazione ed empatia, con un ruolo chiave per la continuità assistenziale permettendo alla donna di offrire l'esperienza della propria gravidanza al personale dedicato alla presa in carico per il parto. La migliore conoscenza del vissuto della donna da parte del personale che l'ha accolta in sala parto, ha favorito un percorso personalizzato durante il travaglio e il parto con maggiore consapevolezza delle attese da ambo le parti nel rispetto fondamentale dei principi di umanizzazione e sicurezza [10].

Sulla base della nostra esperienza mirata ad ottenere un percorso nascita positivo e umanizzato, riteniamo che *Insieme verso il parto* possa essere un prezioso strumento di continuità assistenziale nel rispetto della normativa vigente.

L'associazione di domande a risposta aperta relative al vissuto della donna nella parte introduttiva del piano parto da noi proposto si è dimostrata rilevante dal punto di vista della comunicazione e dell'empatia tra donna e ostetrico/ginecologo nella nostra esperienza [7].

La modalità comunicativa di *Insieme verso il parto* ha permesso l'instaurarsi di un'immediata relazione tra l'ostetrico/ginecologo e la donna, favorevole ad una fase di rappresentazione materna della gravidanza importante sia per l'ostetrica che per la donna [8]. La modalità narrativa, impostata seguendo un modello di *Narrative Based Medicine* [9] con la compilazione diretta del questionario, ha consentito alla donna di esprimersi in totale libertà, di indagare la propria sfera emozionale e di mettere in

luce i propri sentimenti relativamente alla gravidanza in atto, riducendo il muro di soggezione che può emergere nel confronto diretto con l'ostetrica. La successiva discussione con il personale sanitario si è rivelata indispensabile per una comunicazione efficace con la donna, al fine di creare dei momenti di crescita per ambo le parti, nonché chiarire eventuali dubbi.

In considerazione della Legge 219 del 2017, il Piano del Parto può essere uno strumento utile, ma se non strutturato in un'ottica di alleanza donna/ostetrica/medico può diventare viceversa un mezzo di distacco e diffidenza. L'espressione di un manifesto dissenso, seppure con i leciti dubbi sulla sua interpretazione in quanto tale, pone interrogativi sulla necessità di acquisire il consenso sulla condotta ostetrica in fase di travaglio attivo. Ciò pone l'accento sugli aspetti medico-legali piuttosto che sul prioritario aspetto empatico del parto in un momento cruciale per la vita di una donna e del suo bambino in cui si dovrebbe offrire il massimo in termini di accoglienza, umanizzazione e sicurezza.

Bibliografia

1. M. Riario Sforza. Gli obblighi di protezione nella responsabilità medica 2008;
2. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience 2018
3. "Norme per la tutela dei diritti della partoriente, la promozione del parto fisiologico e la salvaguardia della salute del neonato" Atto C.1923 del 11 Novembre 2016
4. WHO "Care in normal birth: a practical guide". WHO/FRH/MSM/96.24, 9 maggio 1985;
5. Zonza M "L'umanizzazione come primario traguardo nell'assistenza sanitaria" Atti del congresso Nascita oggi tra Umanizzazione e Scienza, Cagliari, 9/10/ luglio 2012
6. Linee di indirizzo per la definizione e l'organizzazione dell'assistenza in autonomia da parte delle ostetriche alle gravidanze a basso rischio ostetrico (BRO)
7. Il piano del parto: strumento di umanizzazione e continuità assistenziale nel percorso nascita. R. Mereu, D. Porru, S.F. Deiana, V. Cofelice, A.M. Paoletti, G.B. Melis, A. Meloni Dipartimento Chirurgico Materno Infantile, UOC di Clinica Ostetrica e Ginecologica, PO Duilio Casula, AOU Cagliari
8. Hopkins J et al. Maternal representation of first time mother's from pre-pregnancy to early pregnancy .Women and Birth, March 2014, Vol. 27(1): 26-30.
9. Charon R. Narrative Medicine: Attention, Representation, Affiliation. Narrative 13.3 october 2005. 261-270 10.1353 nar.2005.0017

ECOGRAPHIC DIAGNOSIS OF MARGINAL AND VELAMENTOS CORDONAL INSERTION: WHICH REAL UTILITY?

Erich Cosmi¹, A.P. Londero², Matteo Andolfatto¹, Silvia Visentin¹

¹Department of Woman's and Child's Health, University of Padua, Padua, Italy ²Unit of Obstetrics and Gynecology, S Polo Hospital, Monfalcone (GO)

Introduction

Marginal and velamentous cord insertions are considered two abnormal type of insertion, associated with adverse maternal and fetal outcome. Marginal cord insertion is defined as a link within 2 cm from the placental edge (7-8,5% of single pregnancies) while velamentous cord insertion occurs when the umbilical vessels insert into the membranes before they reach the placenta (0,5-2,4% of single pregnancies). Some pathological lesions found in the placenta may be associated with anomalous cord insertions. The aim of this study is to evaluate the association between anomalous cord insertions and pathological lesions of the placenta and how these influence maternal and fetal outcome.

Materials and methods

This is a retrospective observational study, in which 1060 patients with single pregnancy were considered from January 2015 to December 2016.

The place of study was the Obstetric and Gynecology Unit (Woman and Child's health Departement; Padue University) in collaboration with Anatomical Pathology Unit (Departement of Clinical Laboratory, University of Padua). Multiple pregnancies, miscarriages and voluntary pregnancies interrupted were excluded.

The correlation between the type of placental insertion and many different variables that conditioned the fetal maternal outcome was evaluated.

Results

Marginal and velamentous cord insertion was associated with preterm delivery and neonatal weight $< 2500\text{g}$ ($p < 0.05$). There was a statistical correlation between the distance of cord insertion from the placenta edge and the gestational week of delivery. Preterm delivery was associated with retroplacental hematoma. Velamentous cord insertion was associated with a major risk of neonatal resuscitation and hospitalization in the neonatal intensive care unit and a major risk of preeclampsia/HELLP syndrome ($p < 0.05$). Corioamnionitis was associated with neonatal resuscitation. Marginal cord insertion was associated with a major risk of hospitalization in the neonatal intensive care unit ($p < 0.05$).

Conclusions

There is association between anomalous cord insertion and intervillous thrombi, placental infarcts, corioamnionitis and retroplacental hematoma. This leads to a worse maternal and fetal outcome

SCAR PREGNANCY: DIAGNOSI, TRATTAMENTO E REVIEW DELLA LETTERATURA

Chiara Marcias, Mario Farina, Ermes Donolo, Elisa Sanna, Camilla Pini, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessole

Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

Introduzione

La *Cesarean Scar Pregnancy (CSP)*, ovvero l'impianto del sacco gestazionale sulla cicatrice isterotomica, è una delle possibili complicanze della gravidanza dopo il Taglio Cesareo e rappresenta una delle più rare forme di gravidanza ectopica¹. L'aumento del numero dei Tagli cesarei negli ultimi decenni ha portato a un incremento della CSP, ad oggi l'incidenza è stimata 1: 1800 – 1: 2500 per quanto riguarda tutte le donne che hanno subito un Taglio cesareo e 1:531 per le donne che hanno espletato il parto tramite taglio cesareo nell'anno precedente la gravidanza^{2,3}. Sono richiesti i seguenti criteri per la diagnosi, che spesso risulta difficile e tardiva: utero e canale cervicale vuoti; sviluppo del sacco gestazionale o tessuto placentare nella parete anteriore dell'istmo cervicale; discontinuità sulla parete uterina anteriore; miometrio sano assente o sottile tra la vescica e sacco gestazionale / tessuto placentare e alta velocità con bassa impedenza del flusso vascolare peritrofoblastico che circonda chiaramente il sacco all'eco color Doppler⁴.

Lo strumento diagnostico di prima scelta è l'ecografia, anche se la Risonanza Magnetica è in grado di fornire talvolta immagini più dettagliate⁵.

Ad oggi, non esiste una modalità di trattamento standard per la CSP⁶. La somministrazione di Metotrexate (MTX) sistemico e/o iniezione locale o intramuscolare, l'embolizzazione dell'arteria uterina (UAE), la dilatazione e il curettage e l'isteroscopia sono i più frequenti approcci di prima linea adottati per la CSP⁷, dunque le opzioni terapeutiche possono essere mediche, chirurgiche o una combinazione di entrambe.

Case report

Donna di anni 22, P 1001, 7 mesi prima sottoposta a Taglio cesareo alla 37° settimana di gravidanza per tachicardia fetale, si presenta in Pronto Soccorso Ostetrico Ginecologico riferendo algie pelviche e amenorrea da 8 settimane, dosaggio Beta-HCG: 51388 mUI/mL.

All'ecografia transvaginale (Eco-TV) Office si reperta formazione anecogena, disomogenea, compatibile con camera gestazionale dimorfica in sede istmica e la paziente viene ricoverata per le cure e gli accertamenti del caso.

Il giorno del ricovero si esegue Cistoscopia che evidenzia formazione che impronta la cavità tra i due sbocchi ureterali.

L'isteroscopia evidenzia materiale simil-trofoblastico a livello della parete uterina anteriore in sede istmico-cervicale.

Viene, pertanto, richiesta una RMN Pelvi urgente. Alla RMN pelvi si evidenzia la presenza di grossolana formazione rotondeggiante del diametro di circa 55 mm che si protende in sede pelvica laterale sinistra dal versante laterale medio-postero-inferiore del corpo dell'utero che, a tale livello, mostra ampia interruzione parietale a tutto spessore, comunicazione con la cavità endometriale e impronta sulla parete superiore della vescica; la lesione descritta è costituita da spesso cerchione periferico, nel cui contesto sono presenti numerose formazioni vascolari convolute e lacunari, che sottende una cavitazione centrale a contenuto fluido ed il quadro depone per sacco gestazionale ectopico verosimilmente localizzata su cicatrice di pregresso taglio cesareo. Successivamente si eseguono ulteriori controlli ecografici ed Eco-TV 3D che confermano il quadro. Si informa la paziente della diagnosi formulata, del rischio di dover subire l'asportazione del viscere uterino e delle possibili opzioni terapeutiche.

In considerazione del caso (giovane età e desiderio di future gravidanze) e, presa visione dei dati forniti dalla letteratura, si decide di trattare la paziente somministrando il seguente schema terapeutico: MTX 1 mg/kg iniezione intramuscolare nei giorni 1, 3 e 5 e Lederfolin 0,1 mg/Kg endovena nei giorni 2, 4, 6⁸. Concluso il primo ciclo si osserva dosaggio di BHCG pari a 34186 mUI/mL, e, all'indagine ecografica, si evidenzia lieve riduzione dimensionale della formazione precedentemente descritta. Il color Doppler evidenzia riduzione delle lacune vascolari che circondano il sacco gestazionale.

Si decide di procedere ad un secondo ciclo di trattamento durante il quale si osserva anemizzazione della paziente che rende necessaria emotrasfusione e al termine del quale il dosaggio BHCG è 18300 mUI/mL. L'indagine ecografica evidenzia riduzione dimensionale della formazione che appare di 43 mm nel suo diametro massimo e si decide, dunque, di procedere con trattamento chirurgico.

In data 16/05/18 la paziente si sottopone a intervento chirurgico di rimozione di gravidanza ectopica e si ricostituisce la normale morfologia del viscere uterino rendendo possibile future gravidanze.

La RMN di controllo eseguita 9 giorni dopo l'intervento chirurgico reperta ripristino della normale conformazione anatomica. Si assiste ad un rapido decremento del BHCG sierico che raggiunge il valore di 10,4 mUI/ml a 30 giorni dal trattamento chirurgico. La paziente si dimette in XI° giornata e si prescrive metodo contraccettivo estrogenico orale.

Conclusioni

La CSP rappresenta una delle più rare gravidanze ectopiche e la diagnosi difficile e tardiva può determinare esiti infausti quali isterectomia ed emorragie severe. I dati presenti in letteratura ci portano ad affermare che la decisione di consentire la progressione della CSP espone le donne ad un elevato rischio di pericolo di vita, emorragia e isterectomia. Le sole opzioni di trattamento medico sono spesso insufficienti. La dilatazione e il curettage è un'opzione ragionevole in donne ben selezionate o in combinazione con UAE. I potenziali benefici e gli esiti dell'asportazione e riparazione del difetto della cicatrice su future gravidanze devono essere ulteriormente valutati⁹.

Bibliografia

1. Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sacculus—an unusual cause of postabortal haemorrhage. A case report. *S Afr Med J* 1978; 53: 142–143.
2. Jennifer K.Y. KO, Raymond H.W. LI and Vincent Y.T. CHEUNG Caesarean scar pregnancy: A 10-year experience *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015; 55: 64–69
3. Seow KM, Huang LW, Lin YH et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 247–253.
4. Mine Kanat-Pektas, Serkan Bodur , Ozgur Dundar , Vuslat Lale Bakır Systematic review: What is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016) 263e269
5. K.-W. Peng, Z. Lei, T.-H. Xiao, F.-G. Jia, W.-X. Zhong, Y. Gaod,
6. B.-X. Shen , J.-W. Xie First trimester caesarean scar ectopic pregnancy evaluation using MRI *Clinical Radiology* 69 (2014) 123e129
7. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:456e61.
8. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:44.e1-13.
9. Sarah Maheux-Lacroix, Fiona Li , Emmanuel Bujold, Erin Nesbitt-Hawes, Jason Abbott. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options *Journal of Minimally Invasive Gynecology* Volume 24, Issue 6, September–October 2017, Pages 915-925

ALTRI SOSPIRI: ASMA E GRAVIDANZA

Paoletti Giovanni¹; Solinas Alessandro¹; Di Pino Marina¹; Serra Paolo²; Firinu Davide¹; Del Giacco Stefano¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica "M. Aresu" – Cittadella Universitaria – Asse Didattico "E1", Università di Cagliari.

²Unità complessa di medicina interna, allergologia ed immunologia clinica, Ospedale Universitario "Dulio Casula", AOU Cagliari.

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, con differenti ed eterogenei meccanismi d'azione. In particolare, durante la gravidanza l'asma può essere fonte di preoccupazione, tuttavia se la malattia è ben gestita e i sintomi sono sotto controllo, i rischi per la salute della madre e del nascituro sono limitati o addirittura assenti.

L'eterogeneità della patologia rende difficile prevedere l'andamento dell'asma durante la gestazione: i sintomi possono peggiorare, migliorare o rimanere inalterati con simili probabilità[1].

Il periodo gravidico è caratterizzato da molteplici cambiamenti nell'organismo della donna, correlati alle fluttuazioni ormonali, e anche i polmoni e le vie aeree ne possono risentire. In virtù di tali, il primo e l'ultimo mese di gravidanza comportano un minore rischio di riacutizzazione asmatica, mentre il secondo ed il terzo trimestre sono a maggior rischio.

È noto che la sintomatologia possa peggiorare se l'asma è stata classificata come "grave"[2] già prima del concepimento e se si interrompe la terapia farmacologica abitualmente assunta[3].

Molte madri sospendono l'assunzione dei farmaci corticosteroidi o i beta2-agonisti non appena scoprono di essere incinta, per il timore che possano danneggiare il prodotto del concepimento, pur essendo dimostrata la loro sicurezza anche in gravidanza[3]. Al contrario, il peggioramento dei sintomi, con la fatica respiratoria della madre, la conseguente ipossia placentare e riduzione dell'apporto di ossigeno al feto, comporta un aumento di rischio sia per il neonato (basso peso alla nascita, scarsa crescita, malformazioni congenite e mortalità perinatale), sia per la madre (maggiore incidenza di pre-clampsia e parto pretermine). L'asma, quindi, deve essere monitorata durante la gravidanza con più frequenza: le visite sono da programmare ogni 4-6 settimane e una visita di controllo entro la settimana dopo un'eventuale riacutizzazione [4].

Materiali e metodi

Una paziente di 28 anni si presenta come prima visita presso i nostri ambulatori alla ventiseiesima settimana di gravidanza, inviata dalla propria specialista Ginecologa di fiducia.

Riferisce comparsa di dispnea associata a tosse secca stizzosa e due episodi di respiro sibilante comparsi dopo una passeggiata al parco. Inoltre, riferisce rinite dal pregresso mese di marzo.

Dall'anamnesi familiare si evince che la madre presenta una storia clinica di asma allergica verso vari pollini non specificati. Nessun quadro degno di nota all'anamnesi patologica remota, se non per sporadici episodi di broncospasmo, risolti apparentemente all'età di 12 anni.

Interrogando ulteriormente la paziente, tuttavia, si evincono saltuari episodi di reflusso gastro-esofageo, comparsi dopo la quindicesima settimana di gravidanza.

Risultati

All'esame obiettivo del torace si apprezzano sibili in espirazione forzata, nessun rumore aggiunto durante la respirazione a riposo.

Essendo la paziente nel corso del terzo trimestre di gravidanza, abbiamo deciso di non eseguire una spirometria semplice, rappresentando la gravidanza una controindicazione relativa alla metodica.

Vista la clinica suggestiva per asma bronchiale abbiamo deciso di eseguire una misurazione di ossido nitrico esalato (FeNO) che ha dato come risultato 47 ppb (VN: <25ppb), facendo così propendere per un'inflammatione bronchiale eosinofila presente e di intermedia entità.

Sulla base del racconto anamnestico e del valore ottenuto dal FeNO abbiamo impostato una terapia con Beclometasone di-propionato anidro 100 mcgr più Formoterolo fumarato diidrato 6 mcgr (1 puff la mattina e uno la sera), risciacqui nasali due volte al giorno con soluzione fisiologica.

Rivalutata la paziente a distanza di una settimana, riferiva riduzione della dispnea e degli accessi tussigeni con obiettività toracica nella norma e FeNO invariato.

La paziente ha portato a termine la gravidanza con controlli ogni tre settimane senza ulteriori episodi dispnoici.

A distanza di due mesi dal parto abbiamo eseguito prima una spirometria semplice che non mostrava un quadro di ostruzione, successivamente Test di provocazione bronchiale aspecifico con Metacolina che ha mostrato un'iperreattività positiva (PD20 FEV1 < 640,35 mcgr cumulativi) confermando la diagnosi di asma.

Conclusioni

L'approccio interdisciplinare dell'asma nella gravidanza è sicuramente consigliato. In accordo con la letteratura scientifica l'utilizzo del FeNO[5] in gravidanza può aiutare il clinico nella gestione in piena sicurezza della patologia e nelle scelte terapeutiche conseguenti [5,6].

Bibliografia

1. Murphy, V.E., *Managing asthma in pregnancy*. Breathe (Sheff), 2015. **11**(4): p. 258-67.
2. Murphy, V.E., V.L. Clifton, and P.G. Gibson, *Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes*. Thorax, 2006. **61**(2): p. 169-76.
3. Belanger, K., et al., *Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(3): p. 559-67.
4. Sorent Erik Pedersen, M., Chair et al, *Global Strategy of Asthma Management and Prevention (2018 Update)*. 2018.
5. Murphy, V.E., et al., *The Breathing for Life Trial: a randomised controlled trial of fractional exhaled nitric oxide (FENO)-based management of asthma during pregnancy and its impact on perinatal outcomes and infant and childhood respiratory health*. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. **16**: p. 111.
6. Bain, E., et al., *Interventions for managing asthma in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. CD010660.

CONTRACCEZIONE CON I LARC: ESPERIENZA CON IL DISPOSITIVO INTRAUTERINO A RILASCIO DI LEVONORGESTREL (6MCG/DIE)

Roberta Piras, Manuela Neri, Alessandro Ronchi, Monica Pilloni, Bruno Piras, Pierina Zedda, Elena Giancane, Valerio Vallerino, Martina Zirone, Antonella Piras, Valerio Mais, Anna Maria Paoletti, Gian Benedetto Melis.

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Introduzione

Questo studio osservazionale è stato condotto in donne sane in premenopausa, che si sono presentate presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOUCA) per la richiesta di contraccezione con un sistema intrauterino (IUS) a rilascio di levonorgestrel (LNG) (6 mcg / giorno) (Jaydess®, Bayer, Germania). Jaydess® è un sistema intrauterino di piccole dimensioni (1-5), tanto da poter essere inserito anche in donne che non abbiano mai partorito, tanto da essere suggerito quale metodo contraccettivo nelle adolescenti che hanno difficoltà a ricordare la assunzione giornaliera della contraccezione ormonale (4). Gli scopi principali dello studio sono stati valutare se un trattamento di 12 mesi con Jaydess® interferisca sulla qualità della vita o sulla sessualità, valutate con la scala SF36 (6) e la Female Sexual Function Index (FSFI) (7), rispettivamente.

Soggetti, metodi e risultati

Dopo una visita di screening, 31 donne senza controindicazioni a Jaydess® (8), sono state incluse nello studio. Nessuna difficoltà nell'inserimento di Jaydess® è stata riscontrata nell'87% dei soggetti, dolore pelvico all'inserimento di Jaydess® (scala visuoanalogica, VAS: 5.33 ± 2.54) è stato riportato da 27/31 soggetti. Il dolore pelvico è stato riportato da 17/31 soggetti il primo giorno (VAS: 3.07 ± 3.1), 16/31 soggetti il secondo giorno (VAS: 2.37 ± 2.71) e 11/31 soggetti il terzo giorno (VAS: 1.18 ± 2.02) dall'inserimento di Jaydess®, con una diminuzione significativa ($p < 0,001$) dell'intensità. Jaydess® non ha modificato né la qualità della vita né sessualità nei 25 soggetti che hanno completato il trattamento di 12 mesi. In tutto il periodo di trattamento, dolore pelvico non è stato riportato, non è occorsa nessuna gravidanza; la perdita di sangue mestruale è risultata significativamente ridotta ($p < 0,0001$) vs prima del trattamento e l'intensità (valutata con VAS) della dismenorrea nei 14 soggetti che la riportavano prima del trattamento, è significativamente ($p < 0,001$) migliorata.

Conclusioni

Nonostante il numero dei soggetti trattati e osservati per 12 mesi sia limitato, è possibile concludere che Jaydess®, il cui inserimento è molto facile, esercita un eccellente effetto contraccettivo con buona sicurezza e accettabilità, principalmente in relazione al mantenimento di una buona qualità della vita, sessualità e riduzione della dismenorrea.

Ciò risulta di estrema utilità clinica nei soggetti con controindicazioni alla contraccezione ormonale (9), o ai soggetti che interrompono precocemente la contraccezione ormonale per effetti collaterali, quali perdite di sangue intermestruali, aumento ponderale causato dalla ritenzione idrica, riduzione della sessualità, cefalea, depressione e ai soggetti che hanno difficoltà a ricordare l'assunzione della contraccezione ormonale (10-15).

Referenze

1. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril* 2014;101:1656–62.
2. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616–22.
3. Nelson AL, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1205–13.
4. Gemzell-Danielsson K, Buhling KJ, Dermout SM, et al. A phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5 mg) in postmenarcheal adolescents. *Contraception* 2016;93:507–12.
5. Fan G, Kang S, Ren M, et al. A single-arm phase III study exploring the efficacy and safety of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5 mg), in an Asia-Pacific population. *Contraception* 2017;95:371–7.
6. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1025–36.

7. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191–208.
8. The American College of Obstetricians and Gynaecologists women's health care physicians. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for obstetrician–gynecologists Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol*; 2011;118:184–96.
9. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
10. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:19–23.
11. Caruso S, Malandrino C, Cicero C, et al. Quality of sexual life of women on oral contraceptive continued-regimen: pilot study. *J Sex Med* 2013;10:460–6.
12. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:577–82.
13. Fruzzetti F, Perini D, Fornaciari L, et al. Discontinuation of modern hormonal contraceptives: an Italian survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21:449–54.
14. Chiofalo B, Lagan_a AS, Imbesi G, et al. Is oral contraceptive-induced headache dependent on patent foramen ovale? Clinical dynamics, evidence-based hypothesis and possible patient-oriented management. *Med Hypotheses* 2016;94:86–8.
15. Kulkarni J, Liew J, Garland KA. Depression associated with combined oral contraceptives—a pilot study. *Aust Fam Physician* 2005;34:990.

ULIPRISTAL ACETATO NEL TRATTAMENTO DEI MIOMI SINTOMATICI: EFFICACIA E SICUREZZA SULLA SALUTE DELL'OSSO

Alessandro Ronchi¹, Alessandra Saba¹, Elena Giancane¹, Manuela Neri¹, Paola Abis¹, Roberta Piras¹, Monica Pilloni¹, Silvia Ajossa¹, Bruno Piras¹, Ferdinando Coghe², Maria Francesca Marotto¹, Valentina Laurita Longo¹, Noemi Meloni¹, Paola Orani¹, Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis¹.

¹ Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; ² Laboratorio di Analisi biochimiche, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari.

Introduzione

I fibromi uterini (o miomi o leiomiomi) rappresentano una patologia presente in circa il 30-40% delle donne sopra i 40 anni; possono essere asintomatici ma anche causa di una serie di sintomi (menorragia, metrorragia, dismenorrea, dolore pelvico cronico o acuto, infertilità, abortività ricorrente, distocia) che condizionano la qualità di vita della donna. La strategia terapeutica può essere chirurgica o medica. Recentemente ha rappresentato una svolta nella terapia medica dei fibromi l'impiego di una nuova classe di farmaci, ovvero i modulatori selettivi del recettore del progesterone (Selective Progesterone Receptor Modulators, SPRMs), capaci di esercitare un'azione agonista o antagonista sui recettori del progesterone stesso. Tra questi ha suscitato e suscita notevole interesse l'ulipristal acetato (UPA), capace secondo diversi studi di offrire una valida alternativa alla chirurgia in alcune categorie di pazienti, nonché di determinare un impatto positivo sulla clinica del mioma senza gli effetti avversi di altri farmaci usati in passato.

Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è stato valutare gli effetti di due cicli di trattamento con UPA (Esmya®, Gedeon Richter) sul metabolismo osseo, il suo impatto sulla qualità della vita, sulla qualità correlata alla vita sessuale, nonché la valutazione dell'efficacia del trattamento sul volume del mioma maggiore e sul sintomo sanguinamento.

L'endpoint primario è valutare l'effetto sul metabolismo osseo, mediante:

- Parametri ematici del metabolismo osseo:
 - osteocalcina, OCN;
 - beta Cross Laps, betaCTXs;
 - osteoprotegerina, OPG;
 - Ligando OPG RANKL.
- Densitometria minerale lombare e femorale valutata mediante DEXA.

Gli endpoint secondari sono:

- Valutazione della qualità della vita, attraverso il questionario SF36;
- Valutazione qualità della vita sessuale, attraverso il questionario FSFI;
- Valutazione della sintomatologia della paziente, in particolare il sanguinamento uterino, indagandone l'entità con una scala quantitativa;
- Valutazione del diametro massimo del/i mioma/i, mediante ecografia transvaginale e/o transaddominale.

Materiali e metodi

Il nostro lavoro è uno studio prospettico osservazionale condotto in donne afferenti all'Ambulatorio di endocrinologia ginecologica e della menopausa del reparto di Ginecologia ed Ostetricia dell'Università di Cagliari.

Sono state incluse nello studio, dopo una visita preliminare, 17 donne con miomi uterini che hanno richiesto un trattamento per la presenza di sanguinamento uterino anomalo (AUB, Abnormal Uterine Bleeding) in assenza di controindicazioni alla terapia con Ulipristal acetato (5 mg al giorno) (UPA). In particolare 10 pazienti presentavano un AUB severo, 5 moderato e 2 lieve.

I criteri di inclusione sono stati:

- Età compresa tra i 30 e i 50 anni.
- Necessità di trattamento per la presenza di sanguinamento uterino anomalo (AUB).
- Non presenza di endometriosi, malattia infiammatoria pelvica o altre patologie causa dei sintomi precedentemente riportati.
- Body Mass Index (BMI) compreso tra 22 e 26.
- Test di gravidanza negativo.
- Consenso informato allo studio.

Lo studio ha una durata di 12 mesi e ha come obiettivo la valutazione di due cicli di terapia intermittenti di UPA, ciascuno della durata di 3 mesi, intervallati da 2 mesi in assenza di terapia. Al termine del secondo ciclo di trattamento la paziente è stata valutata per un periodo di follow-up della durata di 3 mesi.

I parametri del metabolismo osseo (osteocalcina, OCN; beta Cross Laps, betaCTXs; osteoprotegerina, OPG; ligando OPG RANKL) sono stati valutati attraverso un prelievo ematico ogni 3 mesi (all'inizio dello studio, alla fine del 1° ciclo di Esmya®, prima del 2° ciclo di Esmya®, alla fine del trattamento e dopo un periodo di follow-up di 3 mesi) per un totale di 5 determinazioni; la densitometria minerale lombare e femorale, valutata mediante la DEXA, è stata studiata prima del trattamento e al follow-up di 3 mesi dalla fine del trattamento, per un totale di 2 valutazioni.

Le valutazioni della qualità della vita in generale, attraverso il questionario SF36, e della qualità della vita sessuale, attraverso il questionario FSFI, sono state eseguite sottoponendo i suddetti questionari alla paziente ogni mese, per un totale di 12 questionari per ciascuna paziente. La valutazione dell'entità del sanguinamento uterino anomalo (AUB) è stata eseguita mediante una scala da 0 a 3 (per indicare rispettivamente un sanguinamento assente, lieve, moderato o severo) prima del ciclo di terapia, durante i tre mesi di trattamento, nelle interruzioni e al follow-up, per un totale di 5 valutazioni. La determinazione del diametro massimo del/i mioma/i è stata eseguita mediante ecografia transvaginale e/o transaddominale per un totale di 5 valutazioni, avvenute all'inizio e alla fine di ciascuno dei due cicli di terapia e al follow-up di 3 mesi.

Risultati

Ad oggi su 17 donne incluse nello studio, 7 hanno terminato i 12 mesi di osservazione, 3 hanno concluso il 2° ciclo di trattamento con UPA, 3 hanno concluso il 1° ciclo, 3 hanno sospeso l'assunzione: 1 paziente per effetti collaterali e 2 pazienti per difficoltà nell'eseguire i controlli mensili.

La paziente che ha interrotto la terapia prima del termine dei tre mesi di trattamento ha riferito la comparsa di effetti collaterali quali: irritabilità, ipotimia, ansia, dolore addominale crampiforme con in particolare epigastralgia. Tuttavia si tratta di effetti collaterali la cui correlazione col farmaco rimane dubbia, non sostenuta da altri studi presenti in letteratura e su paziente con precedente uso di terapia ansiolitica.

Gli effetti collaterali tipicamente associati all'uso di UPA sono: cefalea, vertigini e discomfort mammario. Nessuna delle donne oggetto dello studio ha riportato questi eventi in modo significativo. Sempre in relazione all'aspetto clinico nessuna paziente ha presentato sintomi menopausali quali sintomi neurovegetativi.

Per quanto riguarda il sanguinamento, lo studio ha dimostrato l'efficacia dell'UPA nel controllo del AUB: il punteggio basale dell'AUB è risultato significativamente ridotto ($p < 0.0001$) sin dal primo mese di trattamento, con una totale cessazione durante il secondo ciclo di trattamento, mentre al follow-up di tre mesi, la riduzione della AUB persisteva con valori significativamente ridotti ($p < 0.0001$) rispetto ai basali pretrattamento.

Il volume del mioma principale, valutato ecograficamente, è risultato ridotto in maniera statisticamente significativa sia nelle 14 donne che hanno terminato il primo ciclo di tre mesi di trattamento con UPA ($p < 0.02$), sia negli 11 soggetti che hanno completato il secondo ciclo di trattamento ($p < 0.01$). La stessa valutazione eseguita sulle 7 pazienti che hanno terminato anche i tre mesi di follow-up ha mostrato che la riduzione del volume del mioma è mantenuta nei successivi tre mesi di non trattamento. La qualità di vita delle pazienti, valutata con il questionario SF36, non ha messo in evidenza risultati statisticamente significativi, ottenendo dei punteggi sostanzialmente invariati rispetto all'inizio del trattamento.

La valutazione della sessualità, attraverso il questionario FSFI fornito ogni mese alla paziente, non ha messo in evidenza variazioni statisticamente significative rispetto al controllo basale.

Per quanto riguarda la valutazione degli effetti del trattamento con UPA sulla densità minerale ossea misurata a livello lombare e femorale, nessuna modificazione significativa della BMD (g/cm^2), del T-score e dello Z-score è stata osservata al termine del follow-up rispetto al valore pretrattamento.

Al momento attuale sono in corso di valutazione i risultati relativi al dosaggio, su campione di sangue, dei parametri del metabolismo osseo in quanto siamo in attesa del completamento dei 12 mesi di osservazione da parte dell'intera coorte di pazienti incluse nello studio.

Discussione

In linea con quanto presente in letteratura, i risultati dello studio confermano che l'UPA sia un efficace trattamento del mioma sintomatico, in particolare:

- sin dal primo mese di trattamento il volume del mioma maggiore e il sanguinamento ad esso correlato sono risultati significativamente ridotti;
- la breve interruzione del trattamento, necessaria per la valutazione della reversibilità dei PAEC (modificazione benigna dell'endometrio indotta dall'UPA ben codificata dagli anatomopatologi), non pregiudica l'efficacia del trattamento, come dimostrato dalla significativa riduzione del sanguinamento anche nel ciclo di interruzione e nel periodo di follow-up; ciò

- suggerisce che l'azione dell'UPA permanga a livello del mioma, ma non a livello endometriale;
- il successivo ciclo di tre mesi di trattamento rafforza l'effetto dell'UPA sul mioma e la sintomatologia associata.

Dallo studio non emerge una modificazione della qualità di vita e della sessualità, che ci saremmo aspettati in virtù del miglioramento della sintomatologia correlata al mioma. Ciò potrebbe essere correlato al non elevato numero di soggetti trattati, mentre i dati della letteratura documentano, con casistiche decisamente più congrue, un miglioramento significativo di tali valutazioni. Riteniamo che un maggior numero di soggetti trattati potrebbe fornire risultati più attendibili in tal senso.

Il dato più eclatante dello studio, seppure ancora privo della valutazione biochimica dei marcatori ossei, è correlato alla valutazione della salute dell'osso: i sei mesi di trattamento con UPA, seppure caratterizzati da una interruzione di due mesi, non hanno comportato alcuna modificazione della densità minerale ossea. Ciò, quindi, rappresenta un dato di estremo interesse clinico in quanto garantisce la sicurezza del trattamento su un parametro di salute fondamentale, come quello della salute ossea. Sebbene a tutt'oggi lo studio non disponga della valutazione dei parametri di riassorbimento e di formazione ossea, riteniamo che il solo dato densitometrico sia di estremo rilievo clinico per aggiungere un'ulteriore valutazione positiva sulla sicurezza di tale preparato nel trattamento dei miomi sintomatici.

Altro dato rilevante è dato dalla assenza di effetti collaterali dipendenti dall'ipoestrogenismo. Infatti, l'azione dell'UPA si esplica solo parzialmente sull'asse ipotalamo ipofisario, mentre essa è massima a livello del mioma ove induce un aumento dell'apoptosi e una riduzione delle mitosi cellulari. L'efficacia clinica non è stata associata alla comparsa di effetti collaterali, se si esclude l'unico soggetto che ha abbandonato il trattamento per comparsa di cefalea e stato ansioso, verosimilmente correlati ad effetti ambientali contingenti.

Rispetto all'analogo del GnRH, dunque, l'UPA si è dimostrato di non minore efficacia dal punto di vista clinico, anzi più tollerato per l'assenza di sintomi da carenza estrogenica e di effetti sul metabolismo osseo.

Conclusioni

Il nostro studio aggiunge, quindi, un'ulteriore conferma a una strategia terapeutica dei miomi non solo basata sulla chirurgia, ma su un trattamento medico innovativo che sia efficace nel trattamento dei miomi sintomatici senza effetti collaterali seri e senza segni di ipoestrogenismo, destinando all'intervento chirurgico solo pazienti con miomi di dimensioni di una certa entità, con benefici significativi per la salute e l'identità di ogni donna.

Bibliografia

1. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Hum Reprod Update*. 2001;7:8-14.
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:571-88.
3. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod*. 1999;14:2844-50.
4. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2004;10:207-20.
5. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1037-54.
6. Gokyildiz S, Aslan E, Beji NK, Mecdi M. The Effects of Menorrhagia on Women's Quality of Life: A Case-Control Study. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013:918179 doi: 10.1155/2013/918179.
7. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95:2204-8, 2208.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
8. Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:38.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.038.
9. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci*. 2003;25:412-20.
10. Estrada JA, Contreras I, Pliego-Rivero FB, Otero GA. Molecular mechanisms of cognitive impairment in iron deficiency: alterations in brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor expression and function in the central nervous system. *Nutr Neurosci*. 2014;17:193-206.
11. Khedr E, Hamed SA, Elbeih E, El-Shereef H, Ahmad Y, Ahmed S. Iron states and cognitive abilities in young adults: neuropsychological and neurophysiological assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:489-96.
12. Jellen LC, Lu L, Wang X, Unger EL, Earley CJ, Allen RP, Williams RW, Jones BC. Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice. *Neuroscience*. 2013;252:13-23.

13. Takeda A. Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *Biometals*. 2001;14:343-51.
14. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;41:79-87.
15. Kauppinen TM, Higashi Y, Suh SW, Escartin C, Nagasawa K, Swanson RA. Zinc triggers microglial activation. *J Neurosci*. 2008;28:5827-35.
16. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949-60.
17. Hung SH, Lin HC, Chung SD. Association between venous thromboembolism and iron-deficiency anemia: a population-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:368-72.
18. Paoletti AM, Orrù MM, Marotto MF, Pilloni M, Zedda P, Fais MF, Piras B, Piano C, Pala S, Lello S, Coghe F, Sorge R, Melis GB. Observational study on the efficacy of the supplementation with a preparation with several minerals and vitamins in improving mood and behaviour of healthy puerperal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:779-83.
19. Stolz E, Valdueza JM, Grebe M, Schlachetzki F, Schmitt E, Madlener K, Rahimi A, Kempkes-Matthes B, Blaes F, Gerriets T, Kaps M. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study. *J Neurol*. 2007;254:729-34.
20. Santulli P, Borghese B, Lemaréchal H, Leconte M, Millischer AE, Batteux F, Chapron C, Borderie D. Increased serum oxidative stress markers in women with uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2013 Aug 9;8(8):e72069. doi: 10.1371/journal.pone.0072069.
21. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol*. 2011;54:173-81.
22. Müller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12:988-1000.
23. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):749-60.
24. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1215-23.
25. Kido A, Ascher SM, Hahn W, Kishimoto K, Kashitani N, Jha RC, Togashi K, Spies JB. 3 T MRI uterine peristalsis: comparison of symptomatic fibroid patients versus controls. *Clin Radiol*. 2014 May; 69(5): 468-72.
26. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, Hori M, Furuya M, Onuki H, Sadoshima Y, Hiroi H, Fujiwara T, Kotsuji F, Yoshimura Y, Nishii O, Taketani Y. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod*. 2010 Oct;25(10):2475-9.
27. Purohit, K. Vigneswaran. Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016; 5: 81–88.
28. McLucas B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):627-42.
29. S.Wilde, S. Scott-Barrett. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Aug; 19(3): 222–231.
30. K. Sharma, M.K. Bora, B.P. Venkatesh, P. Barman, S.K. Roy, U. Jayagurunathan, E. Sellamuthu, F. Moidu. Role of 3D Ultrasound and Doppler in Differentiating Clinically Suspected Cases of Leiomyoma and Adenomyosis of Uterus.
31. Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, Martin A, Castro C, Garcia-Cabanillas J, Rodriguez-Cornejo J, Moreno LJ, Comino R. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 Aug;4(4):453-6.
32. Casadio P, Youssef AM, Spagnolo E, Rizzo MA, Talamo MR, De Angelis D, Marra E, Ghi T, Savelli L, Farina A, Pelusi G, Mazzoni I. Should the myometrial free margin still be considered a limiting factor for hysteroscopic resection of submucous fibroids? A possible answer to an old question. *Fertil Steril*. 2011;95:1764-8.e1.
33. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000547.
34. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG*. 2002 Oct;109(10):1097-108.
35. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod*. 2012;86:116. doi: 10.1095/biolreprod.111.098145.
36. Shimanuki H, Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Kinoshita K. The effect of vasopressin on local and general circulation during laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 May-Jun;13(3):190-4.
37. Celik H, Sapmaz E. Use of a single preoperative dose of misoprostol is efficacious for patients who undergo abdominal myomectomy. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1207-10.
38. Bulletti C, Polli V, Negrini V, Giacomucci E, Flamigni C. Adhesion formation after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996 Aug;3(4):533-6.
39. Stoica RA, Bistriceanu L, Sima R, Iordache N. Laparoscopic myomectomy. *J Med Life*. 2014 Oct-Dec; 7(4): 522–524.

40. Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB. Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update*. 2000 Nov-Dec;6(6):595-602.
41. Salehi A, Ayazi M. Clinical Efficacy and Complications of Uterine Artery Embolization in Symptomatic Uterine Fibroids. *Glob J Health Sci*. 2016 Jul; 8(7): 245–250.
42. Melis GB, Piras B, Marotto MF, Orru' MM, Maricosu G, Pilloni M, Guerriero S, Angiolucci M, Lello S, Paoletti AM. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8:901-8
43. De Falco M, Pollio F, Pontillo M, Ambrosino E, Busiello A, Carbone IF, Ciociola F, Di Nardo MA, Landi L, Di Lieto A. [GnRH agonists and antagonists in the preoperative therapy of uterine fibroids: literature review]. *Minerva Ginecol*. 2006 Dec;58(6):553-60
44. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Candido-dos-Reis FJ, Brito LGO. Pharmacological Treatment of Uterine Fibroids. *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Sep-Oct; 4(Suppl 3): S185–S192.
45. Sinai Talaulikar V, Belli AM, Manyonda I. GnRH Agonists: Do They Have a Place in the Modern Management of Fibroid Disease? *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Oct; 62(5): 506–510.
46. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:85-
47. Goodman AL. Progesterone therapy in uterine fibromyoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946;6:402-8.
48. Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96:1078-87.
49. Xu Q, Qiu L, Zhu L, Luo L, Xu C. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Contraception*. 2010;82:301-8.
50. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol*. 1985;4:89-96.
51. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.
52. Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:909–914.
53. Harmon QE, Baird DD. Use of depot medroxyprogesterone acetate and prevalent leiomyoma in young African American women. *Hum Reprod*. 2015;30:1499-504.
54. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:113-23
55. Ichigo S, Takagi H, Matsunami K, Suzuki N, Imai A. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: A retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:667–70.
56. Verspyck E, Marpeau L, Lucas C. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;89:7-13.
57. Zhu Y, Zhang T, Xie S, Tu R, Cao Y, Guo X, Zhou J, Zhou X, Cao L. Gestrinone inhibits growth of human uterine leiomyoma may relate to activity regulation of ER α , Src and P38 MAPK. *Biomed Pharmacother*. 2012;66:569-77.
58. Coutinho EM. Gestrinone in the treatment of myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1989;150:39-46.
59. Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116:35-8.
60. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421-32.
61. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-kairis A, Bouchard P; on behalf of the VA2914 Study Group. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3582-9.
62. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, Papaleo E, Candiani M, Fedele L. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1374-8.
63. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24:798-800.
64. Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. *Fertil Steril*. 2011;95:1769-72.e1.
65. Grevitt M, Khazim R, Webb JK, Mulholland R, Shepperd. The short form-36 health survey questionnaire in spine surgery. *Br J Bone Joint Surg*. 1997;79:48–52.

66. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leblum S, Meston CM, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2000;26:191–208.
67. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E, Melis GB. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril*. 1996;65:707-10.
68. Paoletti AM, Pilloni M, Neri M, Corda V, Vallerino V, Dotta E, Orrù M, Zedda P, Piras B, Melis GB. Ruolo dei progestinici nella fibromatosi. *Atti ed approfondimenti di Farmacologia. Fibromatosi uterina, dalla A alla Z. anemia, dolore, comorbilità, e strategie terapeutiche*. A cura di Alessandra Graziottin. Fondazione Alessandra Graziottin. Pagg. 51-56
69. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Somigliana E, Perino A. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril*. 2011;96:e90-6.
70. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2011;122:255-9.
71. No authors listed. Patient safety must be a priority in all aspects of care. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15:123.
72. Angioni S, Pontis A, Multinu A, Melis G. Safe endobag morcellation in a single-port laparoscopy subtotal hysterectomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2016;25:113-6.
73. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E; PEARL I Study Group. *N Engl J Med*. 2012;366:409-20
74. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, for the PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421-32.

CORRELAZIONE TRA INTENSITÀ DEI SINTOMI NEUROVEGETATIVI DELLA MENOPAUSA E METABOLITI URINARI E PLASMATICI DI NEUROTRASMETTITORI CEREBRALI

Elena Giancane¹, Claudia Fattuoni³, Roberta Piras¹, Manuela Neri¹, Valerio Vallerino¹, Bruno Piras¹, Alessandra Meloni¹, Monica Pilloni¹, Maria Francesca Marotto¹, Valerio Mais¹, Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis¹, Luigi Barberini²

¹ Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Salute Pubblica, Università di Cagliari, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA); ³ Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche, Università di Cagliari, Cagliari.

Introduzione

Nella fase iniziale della post-menopausa, l'organo più suscettibile alla mancata stimolazione ormonale è il sistema nervoso con tutti i sistemi neurotrasmettitoriali che, in tutta la vita riproduttiva, dalla secrezione ormonale ovarica hanno subito cicliche stimolazioni. In conseguenza a ciò, si creano i presupposti per un mancato adattamento del sistema termoregolatorio, con l'insorgenza delle vampate di calore, ma anche di sintomi psicologici, che nel loro insieme gravano sulla salute della donna (1). La vampata di calore è dovuta alla riduzione dei livelli estrogenici (2). L'effetto dell'improvvisa caduta degli estrogeni sui centri termoregolatori ipotalamici è mediato da fattori centrali come le catecolamine capaci di agire sia sui centri termoregolatori sia sui neuroni ipotalamici secernenti GnRH, giustificando così il legame tra il picco di GnRH e la vampata di calore. Le alterazioni della regolazione del centro regolatore ipotalamico sono la conseguenza dei cambiamenti sia del sistema endocrino (diminuzione di estradiolo, un aumento dell'ormone luteinizzante (LH), del *releasing hormone* (RH), del *growth hormone* (GH) e dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) sia dei neurotrasmettitori (diminuzione di serotonina e dopamina). La serotonina è uno dei neurotrasmettitori coinvolti nell'azione termoregolatrice, dose e tempo dipendente. L'esposizione preliminare agli estrogeni sembra essere essenziale per lo sviluppo di questi sintomi climaterici, in quanto non si verificano in donne affette da disgenesia gonadica primaria (anomalia cromosomica 46XY caratterizzata dall'assenza della funzione ovarica) [(3); (4); (5); (6)].

L'attività stabilizzatrice degli estrogeni sui centri termoregolatori si realizza attraverso il mantenimento di una normale attività oppioide. La caduta delle concentrazioni estrogeniche causa a livello ipotalamico la riduzione dell'attività oppioide responsabile a sua volta dell'instabilità dei centri termoregolatori (7).

Un'indagine condotta presso il Centro della Menopausa della Clinica Ginecologica ed Ostetrica dell'Università di Cagliari ha confermato che l'incidenza dei sintomi neurovegetativi (vampate di calore e sudorazioni) è del 75% nelle donne valutate nell'immediato periodo della menopausa (8). Tuttavia, nel 100% delle donne in menopausa è presente un deterioramento dell'assetto psicologico, quando questo venga studiato con una scala psicometrica validata come la SCL-90 (8). Questa scala è in grado di esaminare non solo l'ansia e depressione, ma anche ansia fobica, psicoticismo, sintomi paranoidei, sintomo ossessivo compulsivo, sensibilità interpersonale (9). Il fatto che i sintomi psicologici siano presenti, seppure con intensità diversa, in tutte le donne in post-menopausa suggerisce che l'interruzione della stimolazione ormonale si ripercuota a livello centrale in tutte le donne, con intensità diversa in relazione allo stato di equilibrio funzionale di quel sistema. Il fatto che i sintomi neurovegetativi compaiano nel 75% delle donne, presuppone che in quel 25% dei casi in cui essi non si verificano, vengano attuati dei meccanismi compensatori capaci di riadattare il sistema termoregolatorio. Un recente studio randomizzato in doppio cieco vs placebo condotto in donne in menopausa tra 40 e 62 anni con sette o più vampate al giorno ha dimostrato l'efficacia del trattamento con antagonisti del recettore della neurokinina 3 (MLE4901), con riduzione statisticamente significativa del numero delle vampate di calore rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo (10).

Scopo dello studio

Le alterazioni del centro termoregolatorio ipotalamico sono la conseguenza dei cambiamenti del sistema endocrino e dei neurotrasmettitori. Partendo da questo presupposto, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare le differenze metaboliche dei diversi neurotrasmettitori presenti a livello urinario in donne in menopausa.

Materiali e metodi

Sono state arruolate 22 donne in post menopausa, 12 asintomatiche e 10 sintomatiche, afferenti al Centro per la Menopausa della Clinica Ginecologica Ostetrica e di Fisiopatologia della Riproduzione Umana dell'Università degli studi di Cagliari.

Ogni donna ha fornito le prime urine del mattino che sono state conservate a -80° C fino al momento dell'analisi e sono stati valutati i sintomi climaterici e psicologici.

I sintomi climaterici sono stati valutati attraverso la scala dei sintomi climaterici di Greene. La scala di Greene è composta da 21 items che valutano i sintomi vasomotori (2 items), l'ansietà (6 items) la depressione (5 items) i sintomi somatici (7 items) e la sessualità (1 item). Tutti gli items hanno 4 opzioni che vanno da per niente (punteggio 0) ad un poco (punteggio 1), abbastanza

(punteggio 2) molto (punteggio 3) . La somma dei punteggi di tutti gli item definisce il punteggio totale della scala climaterica di Greene (range 0-63), e la somma delle sottoscale permette di avere i punteggi della sottoscala dei sintomi vasomotori (range 0-6), ansietà (range 0-18), depressione (range 0-33), somatizzazione (range 0-21) e sessualità (range 0-3) (11)

I sintomi psicologici sono stati valutati con la scala psicometrica SCL90, scala psicometrica Italiana validata che include 90 item da autocompilare. I 90 item sono orientati alla valutazione dell'ansietà, della depressione, della sensibilità interpersonale, dei sintomo ossessivo compulsivo, dell'ostilità, del psicoticismo, della somatizzazione, dell'ansia fobica, e della ideazione paranoidea (9)

Al momento della prima visita nessuna donna assumeva terapia ormonale sostitutiva.

I campioni di urine sono stati scongelati a - 4°C ed agitati col vortex per omogeneizzarli.

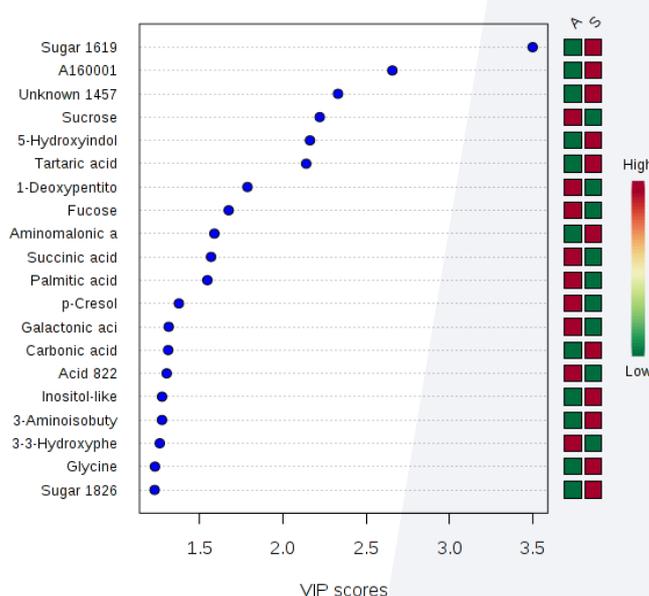
100 microlitri di ogni campione sono stati riuniti per formare un campione "pool" da utilizzare come controllo qualità e per ottenere un campione dalla composizione media da analizzare insieme agli altri. 150 microlitri di urine sono stati trasferiti in una provetta Eppendorf da 2 ml con 200 microlitri di una soluzione di ureasi (1 mg/mL), agitata al vortex per 1 min, e posta in un bagno ad ultrasuoni per 1h; sono stati aggiunti 800 microlitri di metanolo freddo, agitati al vortex per 1 min, centrifugati per 10 min a 4°C, 14.000 rpm. 750 microlitri del surnatante sono stati trasferiti in vials di vetro ed evaporati a secchezza in una centrifuga da vuoto Eppendorf.

Vengono aggiunti 30 microlitri di una soluzione 0.24 M (20 mg/mL) di metossilamina cloridrato in piridina ad ogni vial, i campioni vengono agitati al vortex per 1 min e lasciati reagire per 17h a temperatura ambiente, vengono aggiunti poi 30 microlitri di MSTFA (N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide), agitate al vortex per 1 min e lasciati reagire per 1 h a temperatura ambiente. I campioni così derivarizzati sono diluiti con 600 microlitri di una soluzione di tetracosano, standard interno, in esano (0,001 mg/mL), appena prima dell' analisi GC-MS.

Analisi GC-SM

I campioni sono stati analizzati usando uno strumento Agilent 5977B interfacciato al GC 7890B fornito di una colonna DB-5ms (J&W), temperatura dell' iniettore 230 °C, flusso del gas carrier (elio) 1 ml/min. La temperatura iniziale del forno del GC era 90 °C, mantenuta costante per 1 min, con una rampa 10 °C/min fino alla temperatura finale di 270 °C, mantenuta costante per 7 min. 1 microlitro del campione viene iniettato in modalità split (1:20). Dopo un ritardo del solvente di 3min, gli spettri di massa sono stati acquisiti in modalità "full scan" usando 2.28 scans/sec con un range di masse 50-700 Amu. I cromatogrammi sono stati analizzati con il software Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System (AMDIS). I metaboliti sono stati identificati confrontando i tempi di ritenzione e gli spettri di massa con quelli raccolti in un database costruito dal gruppo di ricerca e contenente 250 metaboliti.

Più abbondanti nelle S	Più abbondanti nelle A
Sugar 1619	Sucrose
A160001	1-Deoxypentitol
Unknown 1457	Fucose
5-Hydroxyindoleacetic acid	Succinic acid
Tartaric acid	Palmitic acid
Aminomalonic acid	P-Cresol
Carbonic acid	Galactonic acid
Inositol-like	Acid 822
3-Aminoisobutyric acid	3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid
Glycine	
Sugar 1826	



Risultati

La matrice dei dati ottenuti dall'analisi GC-MS di 22 campioni di urine «Asintomatiche 10-Sintomatiche 12» contiene 103 metaboliti: 83 identificati e 20 classificati come unknown. La matrice è stata sottoposta ad analisi statistica multivariata: PCA (Principal component analysis) e PLS-DA (Partial Least square discriminat analysis). Nelle donne sintomatiche è stata osservata una differenza quantitativa di alcuni metaboliti urinari come visibile nelle tabelle.

Discussione

Al momento attuale non possiamo trarre conclusioni sulle possibili differenze di neurotrasmettitori tra pazienti sintomatiche e non sintomatiche. Ulteriori studi e una maggiore casistica potranno chiarirci se la diversa quantità di metaboliti evidenziata tra donne sintomatiche e non sintomatiche esprima un differente assetto neurotrasmettitoriale.

Bibliografia

1. Melis GB, Paoletti AM, Pilia I, Macciò A. Terapia Ormonale Sostitutiva della Menopausa. In pagg 221-245 *Biologia, farmacologia, clinica del sistema endocrino* (a cura di M Motta, EE Muller), Collana Trattato di Farmacologia e Terapia (R Paoletti, S Nicosia, F Clementi, G Fumagalli), UTET Editrice, 2004.
2. Levy A. Why flush? *Lancet*. 1996;347:73-4.
3. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf*. 2005;28:1085-100.
4. Debourdeau P, Bachelot T, Zammit C, et al. Treatment of hot flashes in women with a previous diagnosis of breast cancer. *Bull Cancer* 2004;91:339-49.
5. Elek T, Reich M. Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie. *Rev Med Interne*. 2004;25:217-24.
6. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol*. 2005;6:687-95.
7. Booher DL. Menopause. In Cowan, Seifer (Eds): *Clinical Reproductive Medicine*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
8. Luminoso D, Santeufemia S, Loddo A, et al. Incidenza dei sintomi psicologici e neurovegetativi in donne in postmenopausa: dati emergenti dal centro studio per la menopausa della Clinica Ginecologica dell'Università di Cagliari. *Atti delle Seconde Giornate Algheresi di Ginecologia ed Ostetricia, Alghero 29 Aprile-1 Maggio 2004*, 2004:915-926.
9. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: and put-patient psychiatric rating scale: preliminary report. *ECDEU assessment manual*. DHEW publication. Washington DC: US Government Printing Office;313-331.
10. Prague J. K. et al: Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2017; 389:1809-20.
11. Cagnacci A et al, The relation of season of birth to severity of menopausal symptoms. *Menopause* 2006; 13:700-705).

DUCTUS VENOSUS IN EXPECTANT MANAGEMENT OF EARLY IUGR FETUSES AND RISK OF ADVERSE NEONATAL OUTCOME; A SURVIVAL ANALYSIS

Erich Cosmi¹, Ambrogio Londero², Matteo Andolfatto¹, Silvia Visentin¹

¹Department of Woman's and Child's Health, University of Padua, Padua, Italy, ² Unit of Obstetrics and Gynecology, S Polo Hospital, Monfalcone (GO)

Background

DV is usually used for timing the delivery in IUGR fetuses. The aim of this study was to investigate the relationship between abnormal blood flow in DV and intrauterine fetal demise (IUFD), cord blood pH, base excess (BE) at birth considering time lasted between ultrasound and birth.

Material and methods

150 consecutive early IUGR fetuses who underwent ultrasound assessment of DV were considered. The DV was related to IUFD and fetal acid base status at birth. An abnormal DV was considered that with absent or reverse A-wave. Time between first ultrasound examination and birth was considered.

Results

The mean gestational age at delivery was 29.4 weeks (± 1.75) and the mean gestational age at first ultrasound was 28.8 weeks (± 2.00) in the group with normal DV and 28.43 (± 2.09) in the group with abnormal DV. Mean fetal weight at birth was 875.69 grams (± 224.62). Abnormal DV was present in 44 cases (29.33%). There were 6 (4%) IUFD, abnormal cord blood pH was present in 70 (48.61%), and BE in 63 (43.75%). Perinatal mortality rate was 21.33% (32/150). Fetuses with abnormal DV had a significant increased risk of IUFD with a cumulative risk of 12% (CI.95 0-22%) during the first day vs 0% in normal DV ($p < 0.05$). In normal DV fetuses the cumulative risk of IUFD at 10 days was 5% (CI.95 0-11%) and was lower respect to abnormal DV ($p < 0.05$). In the abnormal DV there was an increased risk of abnormal cord blood pH or BE ($p < 0.05$). In the abnormal DV neonatal death was not associated with abnormal cord blood pH or BE at birth. The only significant correlation was between abnormal cord blood pH at birth and neonatal mortality in the normal DV waveform group ($p < 0.05$). No significant differences were found in morbidity between the two groups.

Conclusions

This study shows how a normal or abnormal DV reduces IUFD and is related to a worse acid-base status of the fetuses. This result should be considered as the mortality rate may increase in DV abnormalities while this is not significant for morbidity.

DIABETE PREGESTAZIONALE E GESTAZIONALE: GESTIONE CLINICA ED OUTCOME GRAVIDICI E NEONATALI

Alessandra Gulotta, Stefania Mantegna, Chiara Marcias, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessolet
Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

Introduzione

Il diabete mellito pregestazionale (diabete di tipo I e di tipo II) e il diabete gestazionale (GDM) rappresentano un importante capitolo nella pratica clinica in ostetricia (1). L'incidenza di questa patologia è in aumento, a causa dell'incremento di fattori di rischio come l'obesità e l'età avanzata delle donne che affrontano per la prima volta la gravidanza (2).

Il rischio ostetrico legato a questa patologia interessa sia il versante materno (candidosi, ipertensione, preeclampsia, aumentato rischio di parto operativo, scarso controllo glicemico con ripercussioni a lungo termine come rischio di alterazioni metaboliche) (3), sia il versante fetale (IUGR, macrosomia, prematurità, malformazioni congenite, morte perinatale) (4-5). Per questo motivo è importante un'adeguata gestione della paziente affetta da diabete pregravidico o da diabete gestazionale da parte di più figure professionali, quali l'ostetrico, il diabetologo, il nutrizionista, sin dalla programmazione della gravidanza in caso di diabete tipo I o II e nelle pazienti a rischio di GDM (6).

Scopo dello studio

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli outcome gravidici e neonatali di una popolazione di donne affette da diabete mellito pregravidico e diabete gestazionale e compararli con quelli della popolazione sana. È stato inoltre valutato se differenti tipi di diabete mellito possano essere legati a differenti outcome della gravidanza e neonatali.

Materiali e metodi

Nello studio sono state arruolate 414 gestanti primigravide e pluripare, che hanno partorito presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica di Sassari nel periodo compreso tra Gennaio 2016 e Dicembre 2017. Le pazienti coinvolte nello studio, longitudinale retrospettivo, sono state monitorizzate durante l'intero decorso della gestazione nel Centro di Medicina Materno Fetale.

Le pazienti arruolate sono state divise in due gruppi: 207 pazienti con diagnosi di diabete mellito gestazionale e pregestazionale; 207 pazienti con anamnesi patologica negativa per GDM, Diabete mellito tipo 1 e 2 e che hanno rappresentato la popolazione di controllo. Tutte le informazioni sono state raccolte visionando i registri di ricovero e di parto e le cartelle cliniche Mediante foglio elettronico Excel (Microsoft), elaborato ad hoc; sono state raccolte variabili quantitative e qualitative analizzate mediante test di ipotesi e regressioni logistiche uni e multi variate.

Risultati

L'analisi descrittiva delle caratteristiche fisiche delle pazienti prese in esame ha mostrato delle differenze significative per quanto riguarda il gruppo dei controlli e quello dei casi, in particolare per le variabili pregestazionali di peso delle pazienti e BMI; per gli outcome della gravidanza quali l'aumentato rischio di minaccia di parto prematuro, polidramnios e disordini della crescita fetale, il maggior ricorso all'induzione medica al travaglio di parto ed al taglio cesareo nel gruppo dei casi. È stato evidenziato un aumentato rischio di minaccia di parto prematuro nelle pazienti in terapia insulinica ed un aumentato rischio di rottura prematura delle membrane amniocoriali nelle pazienti in terapia dietetica. Sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra il gruppo dei casi e dei controlli, nel rischio di insorgenza di patologie della gravidanza e negli outcome neonatali.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati raccolti emerge l'importanza del controllo glicemico e del peso nelle pazienti affette da diabete pregravidico che decidano di programmare una gravidanza, e della prevenzione dell'insorgenza del diabete gestazionale nelle pazienti a rischio, al fine di ridurre il verificarsi di complicanze materno-fetali ed eventi avversi neonatali. Nonostante le evidenze presenti in letteratura e le raccomandazioni delle linee guida che mettono in evidenza l'importanza del raggiungimento di un buon controllo glicemico (6), l'alta percentuale di donne con diabete scompensato mette in luce il fatto che tali raccomandazioni non siano realmente percepite. Un buon controllo glicemico e dunque una gravidanza con meno fattori di rischio influenzerebbe positivamente anche la modalità del parto, riducendo l'operatività a favore del parto vaginale fisiologico e la prematurità, spesso iatrogena, che influenza negativamente gli esiti neonatali.

Bibliografia

1. American Diabetes Association, «Diagnosis and classification of diabetes mellitus,» *Diabetes Care*, 2014..
2. S. Srichumchit, S. Luewan e T. Tongsong, «Outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus,» *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2015.
3. National Institute for Health and Care Excellence, «Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period,» 2015
4. S. Wiegand, C. Beamon, N. Chescheir e D. Stamilio, «Idiopathic Polyhydramnios: Severity and Perinatal Morbidity,» *American journal of perinatology*, 2016.
5. L. Moore, «Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported,» *World J Diabetes*, 2017.
6. Y. Bental, B. Reichman, Y. Shiff, M. Weisbrod, V. Boyko, L. Lerner-Geva e F. Mimouni, «Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation),» *Pediatrics*, 2011

EPIDEMIOLOGIA, PATOLOGIA E MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA CON PLACENTA PREVIA: CASE REPORT

Alessandro Olivari, Martina Mauceri, Laura Perna, Stefano Careddu, Angela Dore, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessole

Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

La placenta previa è una complicanza ostetrica che si presenta classicamente, nel terzo trimestre, con un sanguinamento vaginale indolore, causato da una placentazione localizzata sul OUI o a meno di 2 cm da esso. Tra le principali complicanze si ricorda: l'emorragia post partum, il distacco intempestivo di placenta, il parto prematuro e la placenta previa accreta, la quale è causa di emorragie ostetriche imponenti e che necessita in alcuni casi di isterectomia.

Presentiamo un caso di placenta previa centrale percreta, in cui abbiamo adottato, con successo, un management demolitivo. Paziente di 40 anni, pregresso taglio cesareo.

Primo ricovero: paziente gravida a 29 settimane. Stimolazione della maturità polmonare fetale con la somministrazione di steroidi e successiva dimissione.

Secondo ricovero: paziente gravida a 32 settimane ospedalizzazione per stretto follow-up e richiamo della stimolazione della maturità polmonare fetale. Durante il decorso è stata eseguita terapia tocolitica. È stata inoltre eseguita una cistoscopia che ha evidenziato mucosa vescicale, a livello del trigono sopraelevata, iperemica e facilmente sanguinante per la presenza di varicosità.

È stato eseguito il taglio cesareo con isterectomia totale a 36 settimane per emorragia massiva resistente alla terapia medica. Durante l'operazione è stata confermata la presenza di placenta previa percreta con coinvolgimento del perimetrio e del peritoneo vescicale. La placenta è stata mantenuta in sede. È nato un neonato vivo e vitale con 5 di Apgar al 1 minuto e 7 al 5 minuto, del peso di 2845g.

L'intervento ha determinato un calo di emoglobina di circa 4g/dl da 10,5g/dl a 6,5g/dl, prontamente risolta da una trasfusione intraoperatoria di 4 sacche di emazie concentrate e due sacche di plasma fresco.

In prima giornata la paziente è stata nuovamente trasfusa con due sacche di emazie. In sesta giornata è stata dimessa con emoglobina di 9g/dl .

TRASFORMARE IL MOMENTO DELLA CURVA DA CARICO DI GLUCOSIO IN UN EVENTO PIACEVOLE: UTILIZZO DELLA MEDITAZIONE GUIDATA E DI UNO SPAZIO INFORMATIVO. DATI SUL GRADIMENTO DELLE PAZIENTI

Claudia Succu, Maria Luisa Perra, Cecilia Petriglia, Cinzia Murgia, Gian Benedetto Melis

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari.

Introduzione

La curva da carico di glucosio (OGTT) per la diagnosi del diabete gestazionale è vissuta come un evento stressogeno da parte delle pazienti per i numerosi effetti collaterali che può provocare, come malessere generale, nausea e vomito, che diminuiscono l'aderenza al protocollo di screening e inficiano spesso il risultato del test [1]. Inoltre l'ansia e lo stress che precedono l'esecuzione del test sono potenzialmente in grado di influenzarne i risultati poiché l'aumento del cortisolo ematico e l'attivazione del sistema ortosimpatico promuovono la gluconeogenesi e aumentano la resistenza periferica all'insulina.

È stato dimostrato come la meditazione abbia un effetto benefico sulla riduzione dello stress, dell'ansia, dei sintomi fisici associati e sulla glicemia digiuno [2-6]. Abbiamo perciò sviluppato un protocollo che prevede una breve sessione di meditazione guidata che precede l'esecuzione dell'OGTT e un momento informativo ed educativo durante le due ore dell'esecuzione del test per le pazienti che si sottopongono allo screening.

Obiettivi

Poiché il primo presupposto per uno screening efficace è quello di ottenere una buona aderenza al programma, l'obiettivo principale del nostro protocollo era innanzitutto favorire la partecipazione delle pazienti attraverso un'esperienza maggiormente gradevole, minimizzando gli effetti collaterali dovuti allo stress e all'ingestione del glucosio

Materiali e metodi

Tra ottobre 2016 e dicembre 2017 sono state sottoposte a OGTT per la diagnosi del diabete gestazionale nella nostra clinica 579 pazienti. L'esame, che prevede la determinazione della glicemia basale al tempo 0, seguita dall'assunzione di 75 gr di glucosio e successive determinazioni della glicemia a 60 e 120 minuti, è stato fatto precedere da dieci minuti di meditazione guidata da parte di un'ostetrica insegnante diplomata di meditazione Raja Yoga. Le successive due ore di attesa per lo svolgimento dell'esame sono state dedicate all'informazione riguardo il diabete gestazionale, l'alimentazione in gravidanza, gli stili di vita efficaci per la prevenzione del diabete gestazionale e l'allattamento.

Al termine dell'esame alle pazienti è stato fornito un questionario di gradimento, con cui si richiedeva di quantificare con uno score da 1 a 5 il gradimento complessivo dell'esame e nello specifico i vari aspetti del programma, quali la meditazione e le informazioni fornite.

Il questionario prevedeva infine una sezione nella quale le pazienti potevano offrire suggerimenti e spunti per migliorare il nostro programma.

Risultati

Delle 579 pazienti prese in esame, il 99,7% delle pazienti ha gradito il programma di screening nel complesso. Di queste la maggioranza il (69,9% delle pazienti) ha dato la valutazione massima di 5/5, il 24% ha assegnato un punteggio di 4/5, il 4,7% si riteneva abbastanza soddisfatta con uno score pari a 3/5, mentre solo l'1% delle pazienti hanno assegnato una valutazione negativa (rispettivamente lo 0,7% ha fornito uno score di 2/5 e lo 0,3% uno score di 1/5).

Per quanto riguarda invece i punti specifici del programma, quello per cui è stata verificata una maggior percentuale di gradimento è stato il momento informativo dedicato all'allattamento con una percentuale di gradimento di (78,2%), seguito da quello sulla gravidanza in generale (75,8%), sul diabete gestazionale (74,3%), sull'alimentazione (72,7%), e sullo stile di vita (71,5%). Il momento della meditazione è stato gradito dal 68,4% delle pazienti. A conclusione, il 99,3% delle pazienti consiglierebbe di eseguire lo screening presso la nostra struttura.

A conferma dell'efficacia del nostro protocollo è stato rilevato un incremento del 28% del numero di OGTT eseguite nel nostro istituto dal 2014 al 2017 (da 410 eseguite nel 2014 a 526 eseguite nel 2017).

Conclusioni

I nostri risultati dimostrano una percentuale elevata di gradimento da parte delle pazienti del programma associato al momento dell'esecuzione dell'OGTT, dimostrandone l'efficacia. Il nostro protocollo permette di vivere l'esperienza del test in maniera gradevole, assicurando una migliore compliance allo screening del diabete gestazionale.

Bibliografia

1. M.M. Agarwal et al. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Research and Clinical Practice* 63 (2004) 73–74
1. Fjorback LO. Mindfulness and bodily distress. *Dan Med J* 2012 Nov;59(11): B4547.
2. Fjorback LO, Arendt M, Ornbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Aug;124(2):102-19
3. Strega MV¹, Swain D¹, Bochicchio L¹, Valdespino A¹, Richey JA¹. A Pilot Study of the Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Positive Affect and Social Anxiety Symptoms. *Front Psychol*. 2018 Jun 1; 9:866
4. Jon Kabat-Zinn, L. L. (1985). The Clinical Use of Mindfulness Meditation for the Self-Regulation of Chronic Pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 8(2).
5. Raja-Khan et al. Mindful Based Stress reduction in Women with Overweight or Obesity. *Obesity* 2017 Aug;25(8):1349-1359.

SCREENING DELLA PREECLAMPSIA : OUTCOME MATERNO-FETALE NELLE DONNE SOTTOPOSTE A QUADRITEST DAL 2014 A OGGI NELLA CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

Valentina Corda¹, Paola Abis¹, Manuela Neri¹, Roberta Murru¹, Marco Angiolucci¹, Bruno Piras¹, Silvia Ajossa¹, Paola Orani¹, Virginia Zanda¹, Marta Gargiulo¹, Elisabetta Soldovilla¹, Ferdinando Coghe², Riccardo Cappai², Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis¹.

¹Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; ²Laboratorio di Analisi biochimiche, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

La ricerca di marcatori biochimici, parametri anamnestici e biofisici predittori di preeclampsia (PE) è stata un'area di intensa ricerca negli ultimi anni. Nessuno di essi preso singolarmente ha dimostrato un sufficiente valore predittivo tale da essere usato in ambito clinico. La combinazione di due o più marcatori indipendenti, ciascuno che rifletta una diversa via patogenetica, ha dimostrato di essere in grado di aumentare la probabilità di selezionare le pazienti a rischio.

Lo screening combinato di fattori materni, pressione arteriosa media (MAP), indice di pulsatilità dell'arteria uterina (UTPI) e Placental Growth Factor (PIGF) denominato quadritest, predice circa il 90% della PE precoce (<34 settimane), il 75% della PE pretermine (<37 settimane) e il 45% della PE a termine (≥37 settimane), con un tasso di screening positivo del 10%. L'inclusione della proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A) e sFLT-1(soluble fms like tyrosine kinase-1) non migliora l'efficacia dello screening (1).

L'obiettivo dello screening per la PE a 11-13 settimane di gravidanza è identificare i casi che trarrebbero beneficio dall'uso profilattico di aspirina che riduce il rischio di PE pretermine di più del 60% (2).

Nessun altro farmaco, supplementazione dietetica, nonché modifiche dello stile di vita, oggetto di studio come metodiche di prevenzione della PE, sono raccomandabili (3-15).

Da Marzo 2014 a Marzo 2017 presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari diretta dal Prof. Gian Benedetto Melis in collaborazione con il Laboratorio di analisi chimico-cliniche e Microbiologia diretto dal Dott. Ferdinando Coghe, hanno eseguito il quadritest più di 1000 donne dalla 11+0 alla 13+6 settimana con gravidanza singola.

Di queste donne sono stati valutati dati anagrafici e anamnestici, marcatori biochimici e biofisici, la cui combinazione è stata utilizzata per il calcolo del rischio di sviluppo di PE. è stato calcolato un rischio di base precedente all'esecuzione degli esami biochimici e biofisici e un rischio dopo aver eseguito questi esami.

I marcatori biochimici sierici dosati sono stati PAPP-A e PIGF e la loro determinazione è stata effettuata utilizzando il DELFIA XPRESS analyzer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA, USA).

Come marcatori biochimici sono stati valutati la MAP e il UTPI. I valori dei marcatori sono stati espressi come multipli del valore della mediana (MoM) cioè la concentrazione misurata divisa per la concentrazione mediana di donne con la stessa età gestazionale esaminate nello stesso laboratorio; questo è necessario per normalizzare il valore con l'applicazione di un fattore di correzione.

Tutti questi valori raccolti sono stati inseriti ed elaborati dal software LifeCycle v4.0 di PerkinElmer Life and Analytical Sciences che ha calcolato un rischio a priori e un rischio finale corretto di sviluppo di PE. Il cut off per identificare il rischio è stato posto a 1:100.

Di queste donne è stata poi valutata l'evoluzione della gravidanza. Nello specifico si è valutato: l'insorgenza di PE e/o ipertensione gestazionale, ritardo di crescita intrauterina (IUGR), morte endouterina fetale (MEF), distacco intempestivo di placenta, diabete mellito gestazionale (GDM) e parto pretermine (PPT).

Delle 1114 donne: 17 sono risultate ad alto rischio per la PE prima delle 37settimane; 110 sono risultate ad alto rischio per la PE dopo le 37 settimane; le restanti 987 sono risultate a basso rischio.

Delle 17 pazienti risultate ad alto rischio per la PE prima delle 37 settimane: 4 sono state escluse per aborto terapeutico o patologie concomitanti; 8 hanno assunto la cardioaspirina; 5 non hanno assunto la cardioaspirina

Nelle pazienti che hanno assunto la cardioaspirina abbiamo osservato: nessun caso di PE, aborto, MEF, IUGR, ipertensione gestazionale o PPT.

Nel sottogruppo di pazienti risultate ad alto rischio per la PE prima delle 37 settimane che non hanno assunto cardioaspirina abbiamo osservato: 1 caso di PE (20%) e nessun caso di PE, aborto, MEF, IUGR, ipertensione gestazionale o PPT.

Delle pazienti risultate ad alto rischio per la PE dopo le 37 settimane: 2 sono state escluse per gravidanza gemellare; 28 hanno assunto la cardioaspirina; 80 non hanno assunto la cardioaspirina.

Nelle pazienti che hanno assunto la cardioaspirina abbiamo osservato nessun caso di PE, aborto, MEF e IUGR, 5 casi (18%) di ipertensione gestazionale e 4 casi di PPT (14.2%).

Nel sottogruppo di pazienti risultate ad alto rischio per la PE dopo le 37 settimane che non hanno assunto cardioaspirina abbiamo osservato: 4 casi di PE (5%), 1 caso di MEF (1.25%), 3 casi di IUGR (3.75%), 1 distacco intempestivo di placenta (1.25%), 14 casi di ipertensione gestazionale (17.5%) e 6 casi di PPT (7.5%).

Nelle pazienti risultate a basso rischio (escluse 6 pazienti con gravidanza gemellare e 13 pazienti che hanno effettuato l'aborto terapeutico per Igroma cistico, Sindrome di Arnold Chiari, Meningocele, Trisomia 21 o altro) abbiamo osservato: 3 casi di PE (0.3%), 3 casi di aborto (0.3%), 1 caso di MEF (0.1%), nessun caso di IUGR o distacco intempestivo di placenta (0%), 33 casi di ipertensione gestazionale (3.4%), 116 casi di GDM (11.9 %) e 27 casi di PPT (2.7%).

Delle donne risultate ad alto rischio che hanno già partorito e per le quali pertanto, è stato possibile valutare l'outcome materno-fetale, abbiamo osservato nessun caso di PE e delle complicanze ad essa correlate nelle pazienti risultate ad alto rischio per la PE prima delle 37 settimane che avevano assunto la cardioaspirina e un caso di PE tra le donne che non l'avevano assunta. L'insorgenza di eventi avversi quali ipertensione gestazionale, IUGR, parto pretermine e distacco intempestivo di placenta, è stato osservato con maggior frequenza nelle pazienti ad alto rischio per PE dopo le 37 settimane che non hanno assunto la cardioaspirina, rispetto alle pazienti che ne hanno fatto uso.

I casi invece di PE o eventi avversi ad essa correlati si sono verificati in misura estremamente ridotta nelle pazienti basso rischio, a sostegno del fatto che il quadristest rappresenti oggi uno strumento indispensabile e insostituibile per il monitoraggio della gravidanza.

References

1. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:103.e1-12.
2. Rolnik et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*.
3. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005548
4. Herrera JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in positive roll-over test primagravidas. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41: 31-35. 64.
5. Clapp III JF & Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of metabolic markers tumour necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 300-306. 65.
6. Hofmeyr G, Duley L & Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 2007; 114: 933-943.
7. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Fish oil and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing preeclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4.
8. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-395.
9. Ellen L. Mozurkewich and Chelsea Klemensb Omega-3 fatty acids and pregnancy: current implications for practice *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012, 24:00.
10. Makrides M, Duley L, et al. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003402.
11. Mori R, Ota E, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst*
12. *Rev* 2007:CD000230.
13. Poston L, Briley AL, Seeds PT, Kelly FJ, Shennan AH for the Vitamins in Preeclampsia (VIP). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.
14. Roberts JM, Myatt L, Spong CY et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J*
15. *Med* 2010; 362: 1282-1291.
16. Xu H, Perez-Cuevas R, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239.e1-239.e10.
17. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2.

MARCATORI DI SCREENING DELLA PREECLAMPSIA NEL PREDIRE L'INSORGENZA DEL DIABETE GESTAZIONALE

Paola Abis¹, Valentina Corda¹, Elena Giancane¹, Roberta Murru¹, Marco Angiolucci¹, Maria Francesca Marotto¹, Silvia Ajossa¹, Paola Orani¹, Pierina Zedda¹, Bruno Piras¹, Monica Pilloni¹, Ferdinando Coghe¹, Ettore Accardi¹, Manuela Melis¹, Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis.

¹Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; ¹Laboratorio di Analisi biochimiche, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Introduzione

il GDM è una complicanza della gravidanza associata a importanti morbilità materne e fetali. Oggi il test di screening universale è raccomandato dalla 24[°] settimana di gestazione.

Recenti studi evidenziano che la prolungata esposizione fetale all'iperglicemia materna prima della diagnosi alla 24[°] settimana, è associata ad aumento della crescita fetale e contribuisce al rischio cardiovascolare a lungo termine nei nati. Questi dati suggeriscono che una più rapida identificazione delle pazienti ad alto rischio di sviluppare GDM permetterebbe un più rapido intervento terapeutico riducendo l'esposizione fetale all'iperglicemia. Sembrerebbe che una associazione di fattori di rischio anamnestici associati a markers materni o placentari che riflettano la patofisiologia implicata nel GDM, potrebbe individuare le donne a rischio. L'attuale screening del primo trimestre per aneuploidie e per la preeclampsia, si basa su un simile approccio. I markers PAPP-A, PIGF, MAP e UtA PI utilizzati sembrerebbero essere utilizzabili anche come markers predittivi di GDM. Fino ad ora diversi studi si sono basati esclusivamente su caratteristiche anamnestiche materne per individuare pazienti ad alto rischio, con risultati contrastanti. Prendendo spunto da alcuni studi pubblicati di recente, abbiamo mirato ad esaminare il vantaggio dell'aggiunta dei marcatori del primo trimestre valutati durante lo screening di routine per aneuploidia e pre-eclampsia a parametri clinici materni per GDM per cercare di sviluppare un modello predittivo di rischio GDM nel primo trimestre.

Metodi

308 pazienti totali sottoposte a screening per aneuploidie e preeclampsia tra 11+0 e 13+6 settimane di gestazione (in questo gruppo di pazienti non sono state inserite quelle con aborto spontaneo, interruzioni per cromosomopatie e pazienti con diabete mellito pregravidico).

46 pz hanno avuto GDM, diagnosticato in base alla curva da carico di glucosio eseguita tra la 24[°] e 28[°] settimana di gestazione.

262 pazienti sono i casi controllo in cui non è stato riscontrato GDM durante il decorso della gravidanza.

Raccolta delle caratteristiche materne: etnia, età, BMI, fumo, FIVET, Diabete Mellito pregravidico, parità.

Markers: -MAP (pressione arteriosa media)

- UtA PI (indice di pulsatilità delle arterie uterine)
- PAPP-A (proteina plasmatica A associata alla gravidanza)
- PIGF (placental growth factor)

è stato calcolato un rischio tenendo conto solo dei fattori anamnestiche e poi un rischio combinato dato dalla associazione di fattori anamnestiche e i suddetti markers analizzati. I valori sono stati inseriti ed elaborati dal software LifeCycle v4.0 di PerkinElmer che ha calcolato un rischio a priori e un rischio finale corretto.

Siamo andati poi ad analizzare la correlazione tra GDM e i singoli marcatori biofisici e biochimici presi in considerazione.

Risultati

Il confronto dei rischi delle pazienti che hanno manifestato GDM vs i controlli, si riscontrano differenze al limite delle significatività statistica (p value=0,0586) per quanto riguarda il rischio solo in base all'anamnesi, mentre la valutazione del rischio combinato non ha mostrato differenze significative nei due gruppi (tabelle 1 e 2)

Analizzando i singoli markers:

PI MoM è stata riscontrata significativamente più bassa nelle gravide che hanno sviluppato GDM rispetto ai controlli, con una media di 0,874 nei GDM e 1,000 nei controlli (p value <0,02) (tab. 3).

PAPP-A MoM è stata riscontrata ridotta mediamente nelle gravide con futuro GDM rispetto ai controlli, ma con valori non statisticamente significativi (tab. 4);

PIGF MoM è stata osservata più elevata nelle pazienti con futuro GDM rispetto ai controlli, ma con valori non statisticamente significativi (tab.5);

MAP MoM è stata riscontrata simile nelle pazienti con GDM e nei controlli (tab. 6).

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	1/147	97
NO	262	1/173	90

Tab 1. Rischio GDM solo in base all'anamnesi (p value 0,058)

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	1/1093	1522
NO	262	1/1132	1338

Tab 2. Rischio combinato GDM (p value 0,85)

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	0,874	0,048
NO	262	1,000	0,020

Tab 3. Valori PI Au MoM (p value<0,02)

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	1,34	0,12
NO	262	1,46	0,05

Tab 4. PAPP-A MoM (p value 0,37)

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	0,89	0,05
NO	262	0,81	0,02

Tab 5. PIGF MoM (p value 0,12)

GDM	COUNT	MEAN	STD. DEV.
SI	46	0,95	0,09
NO	262	0,95	0,12

Tab 6. MAP MoM (p value 0,78)

Conclusioni

Dal nostro studio sembrerebbe che lo screening combinato con associate le caratteristiche materne e i marcatori biochimici e biofisici PAPP-A, PIGF, PI Au, non riesca ad identificare già dal primo trimestre in maniera più precisa le pazienti ad alto rischio di sviluppare GDM, in contrasto con quanto dimostrato da altri studi. Abbiamo osservato invece una significativa associazione tra bassi valori di PI Au e GDM, alquanto inaspettata ed esattamente l'opposto di quanto osservato nelle gravide ad alto rischio di preeclampsia. Questo dato risulta in accordo con un recente studio pubblicato sul Journal of maternal-fetal and neonatal medicine [4]. La correlazione tra GDM e PAPP-A, PIGF e MAP non si è mostrata invece significativa nonostante diversi studi abbiano dimostrato una associazione tra bassi livelli di PAPP-A e valori più elevati di MAP nelle donne che poi avrebbero sviluppato GDM [6,7,8].

Bibliografia

1. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care*. 2016
2. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, et al. Development of early adiposity in infants of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*.
3. Song C, Li J, Leng J, et al. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2016.
4. Sweeting AN, Appelblom H, Ross GP, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: a clinical model based on maternal demographic parameters. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017.
5. Arianne N. Sweeting, Jencia Wong, Heidi Appelblom, Glynis P. Ross, Heikki Kouru, Paul F. Williams, Mikko Sairanen & Jon A. Hyett. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018
6. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn*. 2011
7. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem*. 2013
8. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. 2008. *Diabetes Care*.

PREVALENZA E DISTRIBUZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO DEL DIABETE GESTAZIONALE IN UNA POPOLAZIONE OSTETRICA SARDA: RISULTATI DI UN PROTOCOLLO DI SCREENING MODIFICATO (UNIVERSALE)

Claudia Succu, Cecilia Petriglia, Maria Luisa Perra, Cinzia Murgia, Gian Benedetto Melis

Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari

Introduzione

Il *Consensus Panel* dell'IADPSG, riunitosi dopo l'analisi dei dati dell' HAPO Study aveva proposto lo screening per il diabete gestazionale a tutte le gravide indipendentemente dal loro grado di rischio per la malattia (screening universale). La Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), nel luglio del 2011, avevano reintrodotta e rivisto una suddivisione sulla base dei fattori di rischio, e stilato insieme al Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG-ISS) le raccomandazioni italiane per lo screening e la diagnosi del Diabete Gestazionale, che prevedono l'utilizzo di fattori di rischio definiti per stabilire se la donna debba sottoporsi ad uno screening precoce o tardivo.

Nel 2006 uno studio condotto dalla nostra clinica che ha valutato un campione di 1013 gravide sarde aveva dimostrato un dato di prevalenza di Diabete Gestazionale sorprendentemente elevato: 22,3%. Il dato era solo parzialmente spiegato dalla estesa procedura di screening utilizzata e sembrava essere in contrasto con la prevalenza di Diabete di tipo 2 nella nostra regione. In uno studio successivo che metteva a confronto la nostra popolazione con quella valutata in uno studio americano e in due studi, uno relativo al nord e uno relativo al sud Europa, non era stata dimostrata alcuna differenza significativa nella prevalenza di fattori di rischio per GDM, escludendo la partecipazione di una casualità di uno qualsiasi dei fattori nel determinismo di una così elevata prevalenza.

Per tale motivo nel nostro Istituto abbiamo preservato lo screening universale, effettuato a tutte le donne indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio, che ci hanno guidato unicamente nel porre o no l'indicazione a un'esecuzione più precoce dello screening (16-18 settimane in presenza di alto rischio).

Obiettivi

Identificare la prevalenza del diabete gestazionale in una popolazione ostetrica sarda secondo le nuove linee guida IAPSGD utilizzando un protocollo di screening modificato rispetto a quanto proposto dal Sistema Nazionale linee guida (SNG-ISS), e confrontarla con la prevalenza riportata utilizzando le linee guida precedenti (American Diabetes Association). Inquadrare le variazioni nella distribuzione fra le tre classi di rischio (alto, medio e basso) nel totale della popolazione e in particolare nelle pazienti con GDM.

Materiali e metodi

1195 pazienti sono state sottoposte a screening del diabete gestazionale mediante OGTT nella Clinica Ostetrica del Policlinico Universitario "Duilio Casula".

Le pazienti sono state classificate in tre gruppi in base al rischio di sviluppare GDM (alto, medio, basso rischio), secondo la classificazione del SNLG-ISS/SID/AMD:

Medio rischio

- Età uguale o maggiore di 35 anni
- BMI > 25 (sovrappeso)
- Forte familiarità
- Macrosomia fetale (peso fetale >4.5 kg)

Alto rischio

- Precedente GDM
- BMI >30 (obesità)
- Glicemia pregravidica a digiuno 100-125

Solo le pazienti che non presentano nessuna di queste condizioni sopra elencate sono state inserite nella classe di pazienti a basso rischio.

Lo screening era effettuato tra la 24^a e la 28^a settimane di gestazione in presenza di medio rischio o basso rischio e fra la 16^a settimana e la 18^a settimana, in quelle ad alto rischio. Il metodo utilizzato è l'OGTT (*Oral Glicemic Tolerance Test*), che consiste in una determinazione della glicemia plasmatica al tempo 0, seguito da 2 prelievi seriati rispettivamente 60 minuti e 120 minuti dopo un carico orale di glucosio di 75 g in 300 ml d'acqua.

Di queste 1195 pazienti, solo di 864 erano disponibili tutte le variabili oggetto del nostro studio relative ai fattori di rischio. Il campione preso in esame include quindi 864 donne sarde di età compresa fra i 16 e i 56 anni, con un'età media di 33 anni. La distribuzione dei fattori di rischio e delle classi di rischio è stata valutata in percentuale sia su tutto il campione in esame, sia sulle pazienti sane, sia sulle pazienti che hanno sviluppato GDM.

Risultati

La prevalenza del GDM nel nostro campione di pazienti è stata del 13,89% (n=120). Delle 864 pazienti arruolate 479 (55,44%) sono state classificate come pazienti a medio rischio, 279 (32,29%) a basso rischio, e 106 (12,27%) sono classificate come ad alto rischio. Il fattore di rischio maggiormente rappresentato era l'età maggiore o uguale a 35 anni (396; 45,83%), seguita dalla forte familiarità (N=192; 22,22%), dal sovrappeso (N=136; 15,74%), dall'obesità (N=76; 8,80%), e dal GDM sviluppato in una precedente gravidanza (N=37; 4,28%).

La stessa analisi è stata condotta sul campione di pazienti con GDM, delle quali 69 (57,50%) erano pazienti a medio rischio, 32 (26,67%) ad alto rischio, e 19 (15,83%) a basso rischio. Anche in questo sottogruppo di pazienti, il fattore di medio rischio maggiormente rappresentato era l'età maggiore o uguale di 35 anni (78 pazienti, 65%), seguito dalla forte familiarità (32 pazienti, 26,67%). Il sovrappeso era presente in 21 pazienti (17,50%), l'obesità in 19, (15,83%), e un precedente GDM in 18 (15,00%). Sono state poi estrapolate dal campione le sole pazienti senza GDM, per le quali la distribuzione nelle 3 fasce di rischio era la seguente: età maggiore o uguale di 35 anni (N=317; 42,72%), forte familiarità (N=160; 21,56%), sovrappeso (N=114; 15,36%), obesità (N=57; 7,68%), GDM sviluppato in una precedente gravidanza (N=19; 2,56%).

Nessuna delle pazienti ha avuto precedenti gravidanze con feti macrosomi (intesi come feti di peso maggiore a 4.5 kg, secondo l'attuale classificazione italiana), per cui tale fattore di rischio risulta assente in tutte e 3 le classi.

Per quanto riguarda la distribuzione nelle 3 classi di rischio il trend è leggermente diverso nei 3 gruppi presi in esame. Le pazienti a medio rischio sono la maggioranza in tutte e tre le popolazioni (campione totale, campione di pazienti con GDM e senza GDM), e sono rispettivamente il 55,44% (N=479), il 57,50% (N=69) e il 55,12% (N=409). Nel complesso quindi mentre le pazienti sane hanno una prevalenza di medio rischio assimilabile a quella del campione totale, nelle pazienti con GDM questa classe risulta leggermente più rappresentata.

La grossa differenza si rileva nelle due estremità (alto e basso rischio): le pazienti ad alto rischio sono la minoranza nel campione totale (N=106; 12,27%) e nel gruppo senza GDM (N=74; 9,97%), mentre nel gruppo con GDM rappresentano ben il 26,67% (N=32). Sono classificate a basso rischio il 34,91% (N=259) delle gravide senza GDM, il 32,29% (N= 279) del campione totale e infine soltanto il 15,83% (N=19) nelle pazienti con GDM.

Conclusioni

La prevalenza del GDM rilevata (13,89%) è risultata sensibilmente inferiore a quella rilevata in precedenza (22%) con un protocollo allargato di screening, che prevedeva l'esecuzione dell'OGTT in tre epoche gestazionali differenti: 16-18 settimane, 24-26 settimane, 30-32 settimane, e in cui il numero maggiore delle diagnosi era effettuato nella terza epoca gestazionale. Il dato rilevato in questo campione di pazienti con il protocollo IAPSGD è invece sovrapponibile a quello rilevato con le precedenti linee guida ma effettuato in una singola epoca gestazionale (tra 24 e 28 settimane), che si attestava al 14% (dati non pubblicati). È probabile quindi che la differenza nel numero delle diagnosi non sia attribuibile alla differenza nei valori soglia per la diagnosi nei due diversi protocolli, ma alle differenti epoche gestazionali di esecuzione del test. Nella nostra popolazione, e a causa dell'allargamento della precedente metodica di screening, non si è quindi avuto l'aumento delle diagnosi previsto dall'HAPO Study che si è verificato nella maggior parte dei paesi che ha attuato il protocollo IAPSGD.

È da rimarcare in ogni caso il fatto che una diagnosi effettuata a 30 settimane concede ancora un ampio margine alla prevenzione della macrosomia, perché l'eccesso della crescita fetale nel GDM nella grande maggioranza dei casi inizia proprio a 30 settimane, e può essere controllato con una adeguata terapia.

I nostri risultati confermano tuttavia che la prevalenza in Sardegna del Diabete Gestazionale si attesta su valori medio-alti, in particolare se facciamo riferimento alla prevalenza media nazionale che, anche con le nuove linee guida, si attesta intorno al 10,9%, con il 25% delle diagnosi in più rispetto alle vecchie linee guida. L'età avanzata (>35 anni) e una forte componente genetica (forte familiarità) sono i fattori di rischio più rappresentativi della nostra popolazione con GDM.

A conferma della validità dello screening universale è opportuno sottolineare che un protocollo basato sulla presenza di fattori di rischio avrebbe "mancato" nella nostra popolazione il 15,8% delle diagnosi, con conseguenze immaginabili sulla salute materno- fetale di ben 19 pazienti che sarebbero andate incontro a un diabete gestazionale non diagnosticato e non trattato. La validità dello screening universale è stata peraltro recentemente confermata dalle raccomandazioni FIGO, mentre l'utilità delle linee guida italiane è stata recentemente messa in discussione dai più recenti studi sulla popolazione italiana, confermando la validità della nostra intuizione iniziale.

Tabella 1. Distribuzione dei fattori di rischio

	Totale pazienti	GDM	NON GDM
Glicemia pregravidica a digiuno 100-125	2 (0,23%)	0	2 (0,27%)
Obesità (BMI >30)	76 (8,80%)	19 (15,83%)	57 (7,68%)
Precedente GDM	37 (4,28%)	18 (15,00%)	19 (2,56%)
Età >=35 aa	396 (45,83%)	78 (65,00%)	317 (42,72%)
Sovrappeso (BMI >25)	136 (15,74%)	21 (17,50%)	114 (15,36%)
Familiarità	192 (22,22%)	32 (26,67%)	160 (21,56%)
Precedente macrosomia fetale	0	0	0

Tabella 2. Suddivisione delle pazienti nelle tre categorie di rischio

	Totale pazienti	GDM	NON GDM
Alto rischio	106 (12,27%)	32 (27,67%)	74 (9,97%)
Medio rischio	479 (55,44%)	69 (57,50%)	409 (55,12%)
Basso rischio	279 (32,29%)	19 (15,83%)	259 (34,91%)
GDM	120 (13,89%)	120 (100%)	0

Bibliografia

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: Raccomandation on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy Diabetes Care 2010 33:676-682.
2. The HAPO Study Cooperative Reserche Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome N Engl J Med 2008;358.
3. Sistema Nazionale Linee Guida dell' ISS (SNLG- ISS) – Società Italiana di Diabetologia (SID) – Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) – Centro per la Valutazione dell' Efficacia dell' Assistenza Sanitaria (CeVEAS): Raccomandazioni per screening e diagnosi del diabete gestazionale. Luglio 2011.
4. Murgia C., e. a. (2006). Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. Diabetes Care, 29(7), 1713.
5. Murgia C, Berria R, Minerba L, Sulis S, Murenu M, Portoghese E, Garau N, Zedda P, Melis GB: Risk assessment does not explain high prevalence of gestational diabetes mellitus in a large group of Sardinian women. (2008) Reprod Biol Endocrinol, 2: 6-26.
6. Murgia C., e. a. (2006). Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. Diabetes Care, 29(7), 1713.
7. Sacks DA e. a. (2012) Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):526-8
8. Sacks DA e. a. (2012) Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):526-8
9. Laccaria E., e. a. (2015) Selective screening for GDM in Italy: application and effectiveness of National Guidelines J Matern Fetal Neonatal Med, 2015; 28 (15): 1842–1844
10. FIGO initiative on GDM, (2015)
11. C. Bianchi, G. de Gennaro, M. Romano, L. Battini, M. Aragona, M. Corfini, S. Del Prato, A. Bertolotto. (2017) Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: Time for a critical appraisal?. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 27:8, pp 717-722)

STUDIO DEL METABOLOMA URINARIO IN GRAVIDANZE COMPLICATE DA PROM

Antonella Chiodo¹, Luigi Barberini², Claudia Fattuoni³, Antonio Noto⁴, Sara Francesca Deiana¹, Rossella Mereu¹; Anna Maria Paoletti¹, Gian Benedetto Melis¹, Alessandra Meloni¹

¹ Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; ²Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Università di Cagliari, Cagliari; ³Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche dell'Università di Cagliari, Cagliari; ⁴Laboratorio di Metabolomica, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU), Cagliari

Introduzione

La rottura pretermine delle membrane (pPROM) e la rottura prematura delle membrane a termine (PROM) sono condizioni frequenti la cui eziologia è probabilmente di origine multifattoriale. La pPROM complica la gravidanza nel 3% dei casi circa determinando un elevato rischio di parto prematuro. La PROM si verifica in circa l'8% dei casi [1], può rappresentare la modalità di esordio spontaneo del travaglio, o condurre all'induzione dello stesso onde ridurre il rischio di complicanze in particolare di tipo infettivo a carico della madre e/o del feto. Il meccanismo di insorgenza della PROM è ancora oggetto di studio. Alcuni studi hanno suggerito che la causa infettiva possa essere il principale fattore scatenante della pPROM [2,3]. Nell'ultimo decennio, la metabolomica ha dimostrato di essere un approccio efficace e versatile per la ricerca di diverse condizioni patologiche e, tra queste, quelle riferite alla gravidanza [4]. La metabolomica può essere utilizzata per analizzare differenti metaboliti nei fluidi corporei compresa l'urina, biofluido facilmente accessibile, in maniera non invasiva. Il nostro studio ha analizzato *patterns* metabolici di campioni urinari raccolti da donne in gravidanza in condizioni di PROM e pPROM.

Le conoscenze attuali evidenziano il ruolo dei metaboliti, che sono in grado di identificare precocemente le modificazioni metaboliche causate dall'infezione batterica.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è identificare l'impronta digitale del metaboloma urinario in campioni prelevati da donne in gravidanza che presentavano rottura delle membrane: 1) a termine (≥ 37 settimane), non in travaglio (NLPRM); 2) a termine in travaglio (LPRM); 2) pretermine (< 37 settimane) non in travaglio (NLpPROM).

Materiali e Metodi

I campioni di urine sono stati raccolti in donne con gravidanza singola senza segni clinici di infezione con rottura delle membrane a termine (> 37 settimane), non in travaglio (NLPRM) ($n = 10$), a termine in travaglio (LPRM) ($n = 17$) e con rottura delle membrane pretermine (< 37 settimane), non in travaglio (NLpPROM) ($n = 16$). A seguito della procedura di derivatizzazione (soppressione dell'urea, etossilazione e silylazione), 150 μ l di urina sono stati analizzati presso il Dipartimento di Chimica e Scienze Geologiche dell'Università di Cagliari. I campioni sono stati analizzati utilizzando una piattaforma GC-MS. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando lo strumento Metabolite Sets Enrichment Analysis (MSEA), utile per identificare e interpretare i modelli di variazione della concentrazione dei metaboliti in un contesto biologicamente significativo, al fine di identificare le vie metaboliche più coinvolte nelle due condizioni cliniche (PROM e pPROM). MSEA utilizza una serie di percorsi metabolici predefiniti per identificare significativi cambiamenti nei metaboliti funzionalmente correlati (Figura 1).

Risultati

Il modello MSEA ha suggerito che i principali cambiamenti metabolici riguardano il metabolismo degli amminoacidi e in particolare il metabolismo dell'alanina, il metabolismo della glicina, della serina e il metabolismo del glutammato. Tutti questi metabolismi hanno subito una "up regulation" nel gruppo pPROM rispetto al gruppo PROM.

Conclusioni

La possibilità di identificare diverse condizioni cliniche su campioni di urina può rappresentare uno strumento utile per discriminare le pazienti ad alto rischio di parto pretermine. In particolare questo studio potrebbe essere utile per comprendere le alterazioni del metabolismo che si sviluppano nei casi di pPROM.

Inoltre lo studio di questi metaboliti può essere utile per comprendere i meccanismi che sottendono l'eziopatogenesi della pPROM e della PROM.

Riferimenti

1. Practice Bulletin No. 139: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*: October 2013 - Volume 122 - Issue 4 - p 918–930. doi: 10.1097/01.
2. Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. R.M. Doyle et al. *Placenta*, 2014
3. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. NO:CD001058
4. Metabolomics application in maternal-fetal medicine. V.Fanos et al. *BioMed Res Int* , 2013.

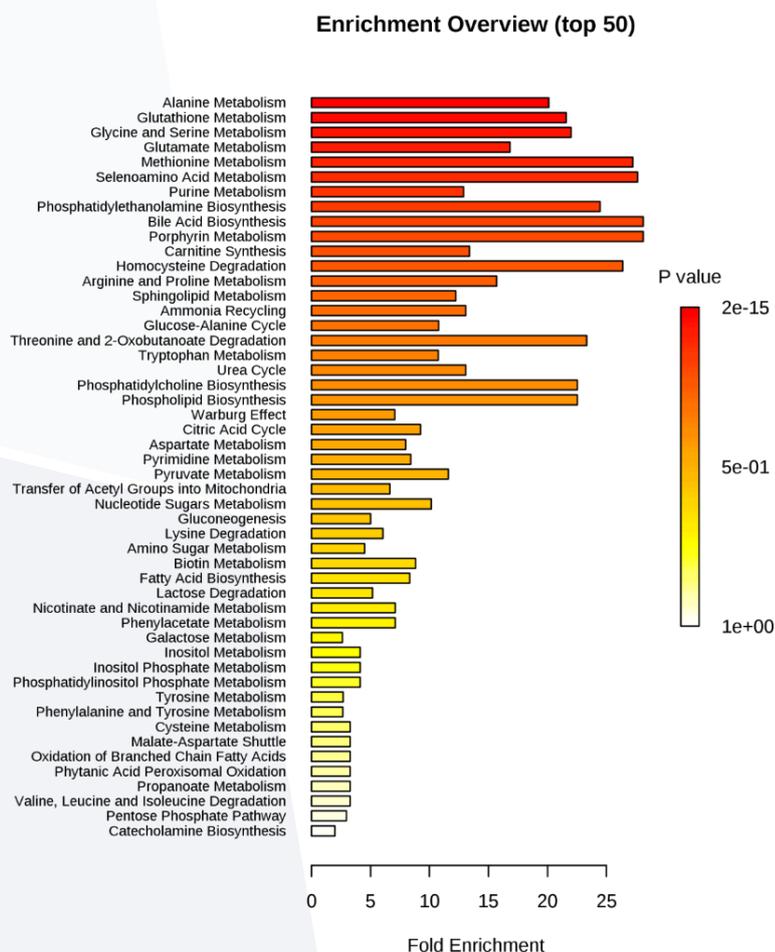


Figura 1

FOLLOW-UP CLINICO ED ECOGRAFICO A 5 ANNI DELLE PAZIENTI OPERATE CON TECNICA TRANSOTTURATORIA PER INCONTINENZA URINARIA DA SFORZO

Elettra Tinacci, Mario Farina, Ermes Donolo, Sonia Morelli, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessolet
Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

Obiettivo

L'incontinenza urinaria da sforzo (IUS) viene definita come la perdita involontaria di urina conseguente ad improvvisi aumenti della pressione addominale (starnutire, sollevare pesi, tossire) e rappresenta uno dei sintomi urinari più frequentemente riferito dalle donne. Circa il 50% delle incontinenze femminili viene classificato come IUS. Il nostro studio ha valutato l'efficacia della TVT-O Abbrevio, con tecnica inside-out, nel trattamento chirurgico della IUS, tramite follow up clinico ed ecografico a 5 anni.

Materiali e metodi

Presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Sassari è stato studiato un campione di 12 pazienti sottoposte a correzione di IUS mediante TVT-O Abbrevio nel 2012 e 2013. Il controllo clinico-ecografico nel post operatorio a 5 anni è consistito nella valutazione uroginecologica con stress test, ecografia transvaginale e somministrazione del Questionario SF 36.

Risultati

L'età media delle donne oggetto del nostro studio è risultata di 61,58 (range 52-77). Nessuna di loro aveva riportato complicanze perioperatorie (perforazione vescicale o vaginale). A cinque anni nella totalità delle pazienti la sling è risultata in situ e non si sono evidenziati segni di erosione. In tutte le pazienti lo stress test è risultato negativo; il 50% ha presentato instabilità detrusoriale; il 58% ha riferito sporadici episodi di incontinenza urinaria da urgenza. Dalla somministrazione del Questionario SF 36 è emerso che il 75% delle pazienti ha avuto completa risoluzione della sintomatologia, il 25% ha presentato miglioramento della sintomatologia e nessuna di loro ha riferito mancata risoluzione della sintomatologia. In generale il 65% ha definito la propria salute come eccellente o molto buona; il 25% passabile e l'8% scadente; soprattutto in relazione alle patologie di base e non all'incontinenza urinaria.

Conclusioni

In base ai risultati del nostro studio la procedura di TVT-O Abbrevio si è dimostrata essere un valido strumento terapeutico nel trattamento della IUS, caratterizzato sia da un'alta efficacia soggettiva sia oggettiva; con un miglioramento clinicamente significativo della qualità della vita delle pazienti ed in totale assenza di complicanze 5 anni.

EMATOCOLPO DA MALFORMAZIONE CONGENITA DEI GENITALI INTERNI IN PAZIENTE ISTERECTOMIZZATA

Ivano Raimondo, Matteo Busacca, Alessandra Ficara, Rita Monti, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessole
Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

L'ematotrachelocolpo in una paziente con pregressa isterectomia sopracervicale rappresenta una condizione estremamente rara in cui la cervice uterina e la vagina si distendono gradualmente per l'accumulo di sangue simil-mestruale proveniente dall'endocervice, come risultato della presenza di un'anomalia genitale a valle di natura congenita o acquisita (1). L'obiettivo del presente case-report è, infatti, quello di mettere in risalto l'ampio spettro di anomalie congenite dei genitali interni femminili, la cui diagnosi, trattamento ed implicazioni sul futuro riproduttivo della paziente rappresentano spesso delle sfide importanti per il ginecologo.

Nostra esperienza

Nel mese di Febbraio 2018, una donna di 46 anni di età e con un BMI di 28 kg/m² giungeva alla nostra attenzione lamentando un dolore pelvico cronico ingravescente da alcuni mesi, associato a debilitanti sintomi compressivi sulla vescica. La paziente, inoltre, riferiva di essere stata sottoposta nell'adolescenza ad intervento laparotomico di isterectomia sopracervicale in seguito all'insorgenza di complicanze intraoperatorie di un fallimentare tentativo di drenaggio laparoscopico di ematometra, dovuto ad un quadro di criptomenorrea dalla presenza di un spesso e completo setto trasverso del terzo medio della vagina. La paziente portava, infine, in visione una risonanza magnetica pelvica senza mezzo di contrasto (per un'anamnesi positiva per diatesi allergica), che visualizzava una formazione cistica ovoidale retrovescicale di 75 mm di diametro (Fig.1), a contenuto fluido omogeneo con un'intensità di segnale compatibile con sangue ed in relazione antero-superiormente con una struttura solida di circa 5x4 cm, nel cui contesto erano presenti formazioni cistiche centimetriche suggestive per cisti cervicali di Naboth, mentre non si rilevavano anomalie associate del tratto urinario. L'ecografia transvaginale confermava il sospetto di voluminoso ematomucotrachelocolpo (3) senza identificare alcuna vascolarizzazione intra- e peri-cistica al color-Doppler ed evidenziava ovaie regolari bilateralmente, con markers oncologici sierici negativi. L'esame pelvico bimanuale e la vaginoscopia confermarono la presenza di una vagina corta di 4 cm, mentre la cistoscopia evidenziava solo una compressione ab-estrinseco della cupola vescicale. La paziente è stata, dunque, sottoposta ad intervento laparotomico di drenaggio del ematomucotrachelocolpo con l'asportazione della portio e del terzo superiore della vagina. Il reperto intraoperatorio e gli esami istologici, colturale e citologico hanno confermato il sospetto diagnostico con riscontro simultaneo di malformazione cervicale e di setto vaginale trasverso (C4-V3 secondo la classificazione ESHRE/ESGE delle anomalie congenite genitali femminili). Il decorso clinico nel post-operatorio e durante i regolari follow-up è stato regolare.

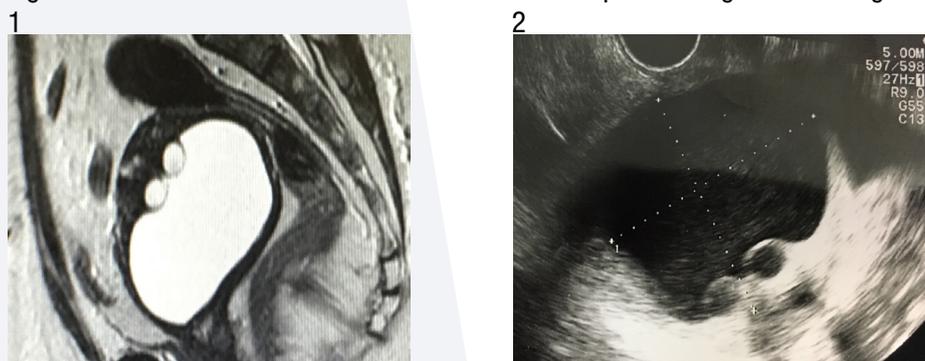
Revisione della letteratura e conclusioni

Le anomalie congenite del tratto genitale femminile sono alterazioni dello sviluppo embrionale dovute ad un'interruzione o alla deviazione nella formazione dei singoli organi del tratto riproduttivo o di qualsiasi parte di esso, rappresentando quindi un gruppo piuttosto eterogeneo di patologie con una prevalenza del 6% nella popolazione generale (2). Sebbene il riscontro di una malformazione dell'apparato genitale possa essere occasionale, le pazienti manifestano un'ampia gamma di sintomi, quali sterilità, amenorrea primaria, poliabortività, dismenorrea grave, comparsa di crisi dolorose addominali, impossibilità ad avere rapporti sessuali. La classificazione di riferimento è quella formulata nel 2013 da un gruppo di lavoro congiunto dell'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e dell'European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE) (3). In tale sistema classificativo, le malformazioni del tratto genitale sono suddivise in classi e sottoclassi secondo una crescente severità delle anomalie anatomiche. In accordo con i dati inerenti della Letteratura, emerge, dunque, l'importanza di un adeguato work-up clinico-strumentale sia diagnostico sia preoperatorio al fine di eseguire una precisa diagnosi differenziale e conseguentemente un adeguato e specifico trattamento.

FIGURA

Figura 1: scansione sagittale TSE T2-pesata dell'ematotrachelocolpo alla RMN pelvica.

Figura 2: scansione assiale dell'ematomucotrachelocolpo alla ecografia transvaginale.



Bibliografia

1. Sauer C.M. e coll.: Endometrial adenocarcinoma presenting as a hematotrachelos. *Obstet Gynecol.* 2014;124: 448-51.
2. Saravelos SH e coll.: Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):415–29.
3. Grimbizis GF e coll.: The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013; 28(8):2032-44.

AMNIORIDUZIONE TERAPEUTICA SELETTIVA PER POLIDRAMNIOS DA SINDROME MALFORMATIVA FE-TALE IN GRAVIDANZA GEMELLARE MONOCORIALE BIAMNIOTICA: CASE REPORT

Ivano Raimondo, Giovanni Maria Fadda, Maria Grazia Ferrillo, Sonia Morelli, Francesca Fa, Giampiero Capobianco, Pier Luigi Cherchi, Salvatore Dessole

Clinica Ginecologica ed Ostetrica, Università di Sassari, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Sassari

Il nostro studio evidenzia il complesso management diagnostico-terapeutico di una gravidanza gemellare monocoriale biamniotica complicata da polidramnios severo per quadro poli-malformativo di un singolo feto. Dall'analisi congiunta della nostra esperienza e della revisione della letteratura in questione emerge, infatti, la necessità di rivolgere maggiore attenzione ai casi di gravidanza gemellare biamniotica con riscontro contestuale in una singola cavità amniotica di polidramnios e di aspetti ecografici suggestivi per malformazioni congenite gastrointestinali ostruttive, al fine di eseguire una precisa diagnosi differenziale e, quindi, di ottenere una corretta diagnosi precoce ed un conseguente adeguato e tempestivo trattamento, prevenendo efficacemente le temibili complicanze correlate al polidramnios tramite l'amnioriduzione.

Nostra esperienza

Nel mese di Aprile 2018, una primigravida di 34 anni di età ed alla 28^{° settimana} di amenorrea di una gravidanza spontanea gemellare monocoriale biamniotica è giunta alla nostra attenzione per eseguire una ecografia ostetrica di II° livello in seguito al riscontro di polidramnios severo all'interno di una sola cavità amniotica (gemello B) e di lieve dispnea materna. Durante l'esame ultrasonografico, sono state evidenziate a carico del gemello B, inoltre, la presenza di una struttura cistica con movimento simil-peristaltico sopra il diaframma ("segno della tasca toracica superiore") e la progressiva distensione di stomaco e ansa duodenale prossimale ("segno della doppia bolla addominale") (Fig.1). Gli esami Doppler-flussimetrici dei vari distretti vascolari e le biometrie fetali risultavano nella norma. La paziente, inoltre, riferiva di aver eseguito amniocentesi diagnostica senza alcun riscontro di cromosomopatie. In seguito ad esaustivo colloquio informativo, alla paziente è stata proposta un'amnioriduzione selettiva eco-guidata al fine di migliorare l'ossigenazione inter-villosa, evitare la prematurità riducendo il rischio d'insorgenza di patologie correlate al polidramnios, e di eliminare le difficoltà respiratorie della madre. Si è proceduto, quindi, previo riscontro di una pressione intra-amniotica iniziale di 27 mmHg nella cavità amniotica patologica con tasca verticale massima di 14 cm, alla aspirazione di 670 mL di liquido amniotico limpido tramite ago da 20 G e sistema elettronico di suzione (Endomat, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) con una velocità di aspirazione di 85 mL/min. Il liquido amniotico è stato, dunque, aspirato in maniera controllata per ridurre al minimo il rischio di distacco di placenta "ex vacuo", con una durata dell'intera procedura di circa 45 minuti. La suddetta procedura è stata portata a termine con successo, misurando una tasca verticale massima di 8,3 cm (Fig.2) ed una pressione intra-amniotica di 23 mmHg. Il decorso clinico dopo la procedura di amnioriduzione e durante il follow-up è stato regolare. In seguito alla rottura prematura delle membrane amnio-coriali a 30 settimane e 4 giorni di gestazione ed alla comparsa di un tracciato cardiocografico non rassicurante, la paziente è stata sottoposta a taglio cesareo d'urgenza. Relativamente al gemello B, il punteggio Apgar è stato di 6 e 8 al 1' e 5' minuto e gli esami strumentali hanno confermato l'atresia duodenale con la contestuale presenza dell'associazione VACTERL per il riscontro contemporaneo di atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea, anomalie scheletriche della colonna e degli arti, atresia anale e malformazione cardiaca, che ha portato, infine, ad exitus del neonato in III[°] giornata.

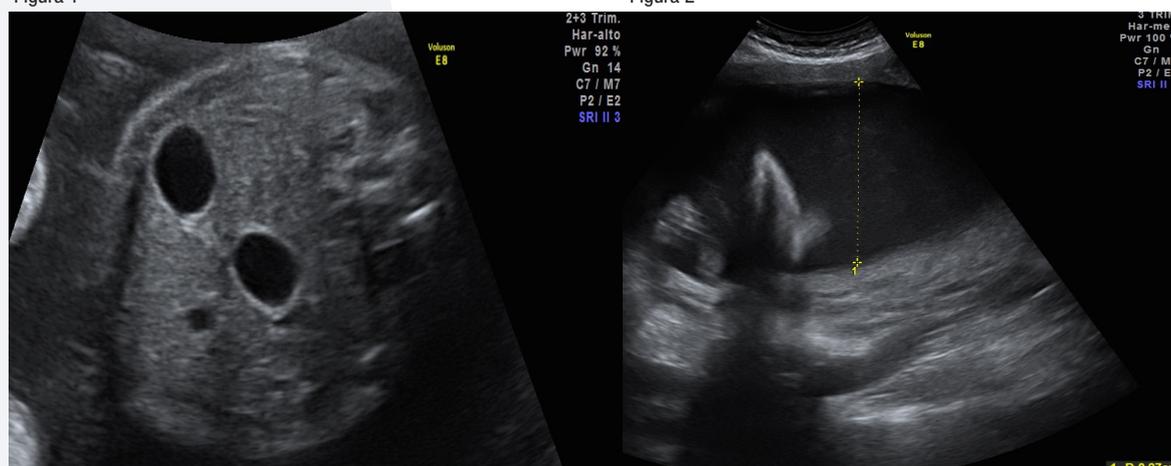
Figura

Figura 1. Scansione ecografica sagittale dell'addome che evidenzia il segno della "doppia bolla"

Figura 2. Scansione assiale dell'ematomucotrachelocolpo alla ecografia transvaginale

Figura 1

Figura 2



Revisione della letteratura e conclusioni

Le anomalie congenite nelle gravidanze gemellari hanno un'incidenza elevata attestandosi intorno al 6% (1) e variano considerevolmente potendo interessare uno o più combinazioni di organi o sistemi. La contemporanea presenza dei due segni ecografici prima menzionati e del polidramnios, convenzionalmente definito come una tasca verticale massima di almeno 8 cm (2), fornisce un alto indice di sospetto di una pura combinazione di atresia duodenale e atresia esofagea con fistola tacheo-esofagea (3). In accordo con i dati della Letteratura, il nostro case-report ci porta a ribadire l'importanza dell'esame ecografico nel porre una accurata e tempestiva diagnosi di malformazioni complesse nelle gravidanze gemellari e dell'amnioriduzione selettiva nella gestione del polidramnios, non solo da sindrome da trasfusione gemello-gemello (4), ma anche nei rari casi di sindromi malformative intestinali ostruttive, risultando efficace e sicura nel prolungare la gravidanza.

Bibliografia

1. Schinzel AAGL e coll.: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 1979;95:921–30.
2. Manning F.A. e coll.: Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136: 787–795.
3. Dickinson J.E. e coll.: Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies, *AM J Obstet Gynecol.* 2014; Volume 211 , Issue 4 , 434.e1 - 434.e7.
4. Abou Chaar M.K. e coll.: Twin pregnancy complicated by esophageal atresia, duodenal atresia, gastric perforation, and hypoplastic left heart structures in one twin: a case report and review of the literature. *J Med Case Reo.* 2017; 11:64.

IL METABOLOMA MECONIALE NELLA MATURAZIONE CERVICALE IN GRAVIDANZA E IN TRAVAGLIO: POSSIBILE RUOLO DELL'ALLANTOINA

Cecilia Gentile, Elena Canu, Federica Melis, Francesca Congiu, Eleonora Madeddu, Anna Maria Fulghesu, Gian Benedetto Melis
Scuola di Specializzazione in Ginecologica e Ostetricia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario Duilio Casula, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari (AOU CA), Cagliari; 2Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Università di Cagliari, Cagliari

Introduzione

Le controversie riguardo la definizione di insorgenza del travaglio probabilmente deriva, almeno in parte, dalla mancanza di una chiara comprensione della biologia del parto.

Il processo di parto comincia giorni o settimane prima dell'inizio del lavoro osservabile. Gli estrogeni placentari, la relaxina e le prostlandine "ammorbiscono" le fibre di collagene nella cervice e la rendono più distensibile. (1) I recettori dell'ossitocina, all'avvicinarsi del termine di gravidanza, aumentano in numero nel muscolo uterino sotto l'influenza dell'estradiolo.

Durante la gravidanza, la cervice ha il compito biologico di rimanere chiusa, per evitare il passaggio di un neonato immaturo attraverso il canale del parto. All'avvicinarsi del termine, al contrario, la cervice deve diventare flessibile e dilatarsi sufficientemente da consentire il parto di un feto a termine.

I cambiamenti nella composizione della matrice nel corso della gravidanza e del travaglio determinano la flessibilità e la forza meccanica della cervice. (2) Il meconio, sterile prima della nascita, viene colonizzato entro le 20 ore dal parto soprattutto ad opera di germi che provengono dalla bocca del neonato, mediante la deglutizione dei secreti delle vie genitali materne durante il passaggio nel canale del parto. La flora batterica rappresentata nel meconio è formata da *Streptococcus Faecalis*, *Escherichia Coli*, *Clostridium Welchii*, e da *Lactobacillus Acidophilus*.

La prima evacuazione di meconio da parte del feto avviene nel 70% dei neonati nelle prime 24 ore dopo il parto. In caso di ipossia e nel momento in cui il feto viene sottoposto a stress, il meconio viene emesso nel liquido amniotico, e questo comporta un suo viraggio verso il colore verde. Tale fenomeno può essere evidente al parto e rappresenta un indice non necessariamente predittivo di sofferenza fetale.

Il liquido tinto 1 appare giallo paglierino, detto anche "citrino", ed è frequentemente riscontrabile nelle gravide post-termine al momento dell'amniocesi, ma la sua presenza non è associata a ipossia fetale. Il liquido tinto 3, invece, appare verde e poltaceo, di consistenza moderatamente viscosa e densa, ed è associato generalmente a oligoidramnios; la sua presenza è suggestiva di un'eventuale compromissione delle condizioni fetali in epoca antepartum. (3)

Materiali e metodi

Alcuni lavori in letteratura affermano che il liquido tinto di meconio influenzi anche la durata del travaglio, rendendolo più veloce. In particolare, uno studio finlandese del 1975 sostiene che le donne che presentano liquido amniotico tinto in corso di travaglio partoriscono più velocemente dopo la rottura delle membrane. (4)

Anche all'interno della nostra clinica è stato eseguito uno studio teso a verificare questo dato della letteratura. Sono state valutate nell'anno 2016, pazienti afferite presso il Reparto di Ginecologia e Ostetricia del Policlinico "Duilio Casula" per l'espletamento del parto. Le pazienti sono state selezionate per alcune caratteristiche: primigravide e nullipare con gravidanza fisiologica senza fattori di rischio, senza ossitocina nella fase dilatante (se somministrata, solo in fase espulsiva, in travaglio spontaneo (non indotto), con esito in parto spontaneo (PS), applicazione di vacuum (AV) o taglio cesareo (TC).

Prendendo in considerazione i travagli senza Analgesia Peridurale, nell'88% dei casi, nei travagli con liquido tinto, il parto è avvenuto dopo un periodo di tempo compreso tra le 0 e le 6 ore dalla rottura delle MAC, contro una percentuale più bassa per i travagli con liquido chiaro (78%); infine, nei casi in cui il tempo trascorso dalla rottura delle membrane al parto sia stato particolarmente lungo (> 10 ore), la frequenza è stata comunque più bassa per i travagli con liquido tinto (12% dei casi) rispetto ai travagli con liquido chiaro (22%).

La metabolomica, definita come la nuova biochimica clinica, è un nuovo approccio basato sullo studio sistematico del set completo di metaboliti presenti in un dato campione (fluido o biotico). Al centro della metabolomica c'è il concetto importante che lo stato metabolico individuale è la rappresentazione accurata dello stato di salute o dello stato di malattia dell'individuo stesso.

Oltre ai metaboliti già ampiamente studiati in relazione alla maturazione cervicale, a livello meconiale è stata individuata una maggiore quantità di allantoina rispetto al liquido amniotico chiaro. L'allantoina è una diureide di acido gliossilico con la formula chimica C₄H₆N₄O₃. È anche chiamato 5-ureidohidantoin, gliossilidiureide e 5-ureidohidantoin. È un prodotto di ossidazione dell'acido urico. La presenza di allantoina nelle urine può essere un'indicazione della sovrapposizione microbica o può essere creata attraverso mezzi non enzimatici attraverso elevati livelli di specie reattive di ossigeno. A questo proposito

l'allantoina viene talvolta utilizzato come marcatore dello stress ossidativo. È da tempo utilizzato per le sue proprietà curative, lenitive e anti-irritanti. Allantoina aiuta a curare ferite e irritazioni cutanee e stimola la crescita di tessuti sani. L'allantoina può essere trovata nei prodotti anti-acne, nei prodotti per la cura del sole e nelle lozioni chiarenti per la sua capacità di aiutare a curare ferite minori e a promuovere la pelle sana. L'allantoina è spesso presente in dentifricio, collutorio e altri prodotti per l'igiene orale, nonché shampoo, rossetti, lozioni cosmetiche e creme e altri prodotti cosmetici e farmaceutici.

Conclusioni

I risultati ottenuti dallo studio hanno messo in evidenza dei dati interessanti riguardo la composizione del liquido amniotico e la valenza che i diversi metaboliti isolati possono avere a scopo diagnostico. Il meconio potrebbe avere nella sua composizione delle sostanze capaci di agire sul sistema endocrino materno, stimolando la produzione di prostaglandine locali e ossitocina, che incentivano a loro volta un'attività contrattile più valida e frequente, accelerando il progredire della dilatazione e quindi l'avvicinarsi del parto.

Nello specifico l'allantoina, per la quale fino ad oggi non è stato studiato alcun tipo di azione biologica sulla cervice, potrebbe essere indagata in vitro e in vivo per testarne un'eventuale azione sulla maturazione della cervice.

Bibliografia

1. Kamel RM. The onset of human parturition. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(6):975–82.
2. Reproduction. 2007 Aug;134(2):327-40. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice
3. Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid - Sarah H. Poggi, Alessandro Ghidini - Early Human Development 85 (2009) 607–610
4. Markku Seppälä, Ilkka Aho – “Physiological role of meconium during delivery” – da “Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica” journal, Vol. 54 – Gennaio 1975

Segreteria Organizzativa e Provider ECM • Coordinating Secretary and ECM's provider

Kassiopea
group

KASSIOPEA GROUP S.r.l.
Via Stamira 10 - 09134 Cagliari
Tel. 070 651242 Fax 070 656263
antonellamurru@kassiopeagroup.com
barbarapanico@kassiopeagroup.com
www.kassiopeagroup.com

In collaborazione con • In collaborazione with:

SOMA
CENTRO MEDICO POLISPECIALISTICO

SOMA srl
Scientific Organization for Medical Action srl
Via Val d'Elsa 12-18, 09122 Cagliari
Tel. +39 070 278552
E-mail: info@somasrl.it