



Policlinico
Gemelli
IMPEGNO PER L'ECCELLENZA.

Dare al paziente attenzione a piene mani.
Questa è la nostra cura.

APRILE 2013

Ob&Gyn

JOURNAL CLUB

Newsletter indipendente
di aggiornamento scientifico
a cura degli specializzandi della
Scuola di Ginecologia e Ostetricia

Policlinico Universitario
"Agostino Gemelli" - Roma



Tesi di Specializzazione

> *Summary a pag. 9*



“

*Il nostro Paese
- e in esso il nostro
sistema universitario -
hanno quanto mai
bisogno e mai come
adesso di cambiare
marcia, di garantire
un futuro certo
e produttivo per la
Ricerca, la Scienza
e l'assistenza efficiente
ed efficace per i nostri
pazienti, scopo primario
e finale del nostro lavoro,
di aprire nuovi percorsi,
nazionali ed
internazionali per le
prossime generazioni*

”

Cari Amici,

con questo primo numero di *Ob&Gyn Journal Club* parte un **progetto editoriale** della Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Ho accolto con entusiasmo l'idea di alcuni Medici interni e Specializzandi di **condividere e diffondere** il loro e nostro lavoro scientifico e clinico quotidiano, nell'ottica di scambio e fusione delle informazioni e di "messa in rete" delle esperienze di ciascuno. Per questo, il Periodico che nasce oggi sarà, ideato, curato e diffuso da una Redazione composta essenzialmente da giovani Medici e Specializzandi.

Il nostro Paese - e in esso il nostro sistema universitario - hanno quanto mai bisogno e mai come adesso di cambiare marcia, di garantire un futuro certo e produttivo per la Ricerca e l'Assistenza efficiente ed efficace per i nostri pazienti, scopo primario e finale del nostro lavoro, di aprire **nuovi percorsi**, nazionali ed internazionali per le prossime generazioni.

Ecco perché questo primo numero è dedicato soprattutto ai contenuti delle Tesi di Diploma dei nostri neo Specialisti che, dopo un percorso formativo durato cinque anni, lo scorso 16 marzo hanno discusso i propri elaborati e presentato il lavoro dei vari Gruppi di Ricerca clinica della nostra Scuola.

È certamente da loro che dobbiamo e possiamo ripartire verso un'**Università** che garantisca a tutti un futuro concreto e di crescita e verso un'**assistenza sanitaria** che guardi non solo al rapporto costo-beneficio, ma che metta veramente al centro il **Cittadino-paziente**, persona informata, partecipativa e consapevole del proprio percorso di cura.

La lettura di queste poche pagine penso possa anche essere utile ai medici specialisti in qualunque ambiente essi lavorino come strumento di aggiornamento e di contatto con il mondo dei colleghi più giovani. Credo inoltre che attraverso queste pagine colleghi più anziani possano fornire quei consigli che solo l'esperienza sul campo può dare.

Spero che vogliate accogliere questo nuovo strumento di formazione e dialogo e contribuire ad esso con interventi, idee ed esperienze.

Buona lettura a tutti
Giovanni Scambia

Tesi Diploma di Specializzazione

> *Summary*



- > **Annalisa Brandi** *Late IUGR: nuova classe di iposviluppo fetale. Valutazione ecografica e Doppler velocimetrica, fattori prognostici e outcome neonatale* 11
Relatore: Paolo Rosati

- > **Vito Carone** *Chirurgia radicale mini invasiva nel trattamento del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato dopo terapia adiuvante* 17
Relatore: Vito Chiantera



- »
- > **Giada Carri** *Studio multicentrico sul trattamento conservativo medico e chirurgico dell'adenocarcinoma endometriale stadio IA 22*
Relatore: Valeria Masciullo
- > **Silvia Lovergine** *Il ruolo del ginecologo nel "management" delle donne vittime di violenza: l'esperienza del servizio Accoglienza Donna (A.da) del Policlinico Gemelli 27*
Relatori: Daniela Marchetti, Valeria Masciullo
- > **Francesca Macrì** *Diabete gestazionale: influenza dei parametri antropometrici materni sulla gravidanza 31*
Relatori: Sara De Carolis, Dario Pitocco
- > **Marta Nucci** *Endoglina solubile nel terzo trimestre di gravidanza come marcatore di rischio per preeclampsia 37*
Relatori: Anna Franca Cavaliere, Kypros Nicolaides
- > **Anita Romiti** *Valutazione Doppler polmonare nei feti affetti da ernia diaframmatica: nuovi parametri predittivi di morbidità neonatale 44*
Relatore: Alexandra Benachi, Leonardo Caforio
- > **Francesco Stifani** *Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria Doppler utero-placentare 52*
Relatore: Sara De Carolis, Giuliana Simonazzi
- > **Mauro Tintoni** *Aspetti prenatali nelle gravide HIV: cosa è cambiato? Esperienza di 10 anni in un centro di III livello 57*
Relatori: Anna Franca Cavaliere, Paolo Rosati

Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria doppler utero-placentare

Specializzando: Dott. Francesco Stifani

Relatore: Prof.ssa Sara De Carolis; Dott.ssa Giuliana Simonazzi

Da diversi anni, lo studio Doppler-flussimetrico della fase diastolica a livello delle arterie uterine rappresenta il principale candidato al ruolo di test di screening per i difetti di placentazione. Per ciò che attiene alle arterie uterine viene frequentemente utilizzato l'indice di resistenza (RI o rapporto di Pourcelot).

In letteratura i lavori che valutano l'associazione tra distacco intempestivo di placenta e Doppler utero-placentare alterato sono scarsi, mentre è stata ampiamente studiata l'associazione della velocimetria Doppler con la pre-eclampsia ed il ritardo di crescita fetale. Nella quasi totalità degli studi il DIPNI viene considerato unitamente agli altri outcome avversi della gravidanza e questo contribuisce a rendere molto difficoltosa una corretta valutazione della prevalenza del distacco nelle popolazioni studiate. Harrington et al. hanno studiato un gruppo di 1326 pazienti sottoposte a valutazione del Doppler uterino tra 19 e 21 settimane di gravidanza, concludendo che in questo modo è possibile identificare un gruppo di donne ad alto rischio per sviluppo di complicanze e che l'introduzione dell'incisura fa acquistare maggior sensibilità al test di screening rispetto al solo RI.

Lo studio di Pilalis del 2007 conclude inoltre che l'aumento della resistenza nelle arterie uterine nel I trimestre è un fattore predittivo indipendente di DIPNI (OR, 8.49; 95% CI, 2.78-25.94).

Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è stato indagare la prevalenza del distacco di placenta normalmente inserita (diagnosticato clinicamente per la presenza di metrorraggia e/o tetania algica dell'utero e/o segni di sofferenza fetale) in caso di aumento della resistenza delle arterie uterine nel III trimestre di gravidanza e valutare se tale alterazione possa considerarsi, da sola od unitamente ad altre va-

riabili, un fattore di rischio per DIPNI.

Materiali e metodi

Il nostro è uno studio retrospettivo caso-controllo condotto presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica, Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi in Bologna, ed ha incluso pazienti sottoposte a studio della velocimetria Doppler utero-placentare nel II e III trimestre di gravidanza. Criteri di esclusione dallo studio sono stati: malformazioni uterine, gravidanze gemellari, placenta previa. Abbiamo suddiviso la nostra popolazione in due gruppi: il gruppo A comprendente pazienti con Doppler alterato delle arterie uterine a 20-22 settimane, confermato a 28 settimane ed il gruppo B comprendente sia pazienti con Doppler uterino normale nel II trimestre sia pazienti il cui Doppler uterino alterato a 20-22 settimane si è normalizzato nel III trimestre. Per la valutazione della velocimetria delle arterie uterine abbiamo adoperato l'indice di resistenza (RI) medio delle due arterie uterine, che è stato considerato alterato nel II trimestre se ≥ 0.60 e nel III trimestre se ≥ 0.55 . Per tutte le variabili incluse nello studio è stata eseguita un'analisi descrittiva di tipo parametrico stratificandole per i gruppi di interesse, sia gruppo A vs gruppo B sia presenza vs assenza di DIPNI. Le variabili considerate sono state: età, BMI, parità, complicanze ipertensive nella gravidanza in corso (ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, ipertensione cronica), complicanze ipertensive nelle precedenti gravidanze, pregresso DIPNI, abitudine tabagica in gravidanza, modalità di espletamento del parto.

Risultati

In un periodo di tempo compreso tra gennaio 2008 e dicembre 2011, 1408 pazienti sono >>



Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria doppler utero-placentare

state sottoposte a studio della velocimetria Doppler utero-placentare. Tre di queste gravidanze sono state complicate da DIPNI prima delle 28 settimane gestazionali ed escluse dall'analisi. La nostra popolazione di studio comprende, pertanto, 1405 pazienti, suddivise nel gruppo A costituito da 187 pazienti con Doppler alterato delle arterie uterine a 20-22 settimane, confermato a 28 settimane, e nel gruppo B, formato da 1218 pazienti di cui 1053 con flussimetria utero-placentare nella norma a 20-22 settimane e 165 in cui la flussimetria alterata nel II trimestre si è normalizzata a 28 settimane.

Come riportato in **Tabella 1**, nella popolazione di studio (1405 pazienti) si sono verificati 20 casi di distacco di placenta normalmente inserita con un tasso globale dell'1,4%. Il Gruppo A ha avuto una prevalenza di DIPNI del 5,3% (10 casi su 187 pazienti) mentre il gruppo B dello 0,82% (10 casi su 1218 pazienti) ($p < 0.001$).

Notiamo come nel gruppo A siano significativamente più frequenti le complicanze ipertensive della gravidanza in corso ($p < 0.001$), l'iposviluppo fetale ($p < 0.001$) e il parto tramite taglio cesareo ($p < 0.001$); inoltre il gruppo di pazienti con uterine alterate nel III trimestre è caratterizzato da un peso fetale alla nascita più basso ($p < 0.001$), valori dell'indice di APGAR inferiori sia ad 1 minuto ($p < 0.001$) che a 5 minuti ($p < 0.001$) ed un'epoca gestazionale al parto più bassa ($p < 0.001$).

Tabella 1
Caratteristiche demografiche della popolazione stratificate per gruppo A (RI alterato nel III trimestre) vs B (RI normale nel III trimestre)

	Gruppo A (187 pazienti)	Gruppo B (1218 pazienti)	p value*
Età	34,9 ± 4,6	32,9 ± 5,32	< 0.001
Peso fetale (g)	2735 ± 728	3255 ± 496	< 0.001
Percentile	40,8 ± 26	58,6 ± 24	< 0.001
Età gestazionale al parto	37,1 ± 3	38,6 ± 2	< 0.001
APGAR 1'	8,4 ± 1,3	8,8 ± 0,8	< 0.001
APGAR 5'	9,4 ± 0,9	9,7 ± 0,5	< 0.001
Taglio cesareo	101 (54%)	424 (34,8%)	< 0.001
Complicanza ipertensiva attuale	38 (20,3%)	58 (4,8%)	< 0.001
Complicanza ipertensiva pregr.	30 (16%)	20 (1,6%)	< 0.001
Progresso DIPNI	2 (1,1%)	2 (0,2%)	0,08
Fumatrici	18 (9,6%)	89 (7,1%)	0,22
BMI al parto	26,6 ± 4,6	26,7 ± 4,4	0,78
Nullipare	91 (48,7%)	633 (52%)	0,43
DIPNI	10 (5,3%)	10 (0,8%)	< 0.001
RI medio uterine a 28 settimane	0,62 ± 0,05	0,49 ± 0,04	< 0.001

Dati espressi come media ± SD. *T. di Student o T. del Chi quadro

All'analisi univariata, le variabili che correlano in maniera significativa con la presenza del DIPNI sono le seguenti: velocimetria Doppler delle arterie uterine al III trimestre alterata ($p < 0.001$), presenza di incisura dicota dell'onda velocimetrica dell'arteria uterina ($p < 0.001$), presenza di compli- ➤

Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria doppler utero-placentare

canza ipertensiva della gravidanza in corso ($p=0.003$) ed infine l'iposviluppo fetale ($p=0.004$). Inoltre come atteso tali gravidanze sono caratterizzate da un'età gestazionale al parto più precoce ($p<0.001$) e da un ridotto peso fetale alla nascita ($p<0.001$). Non risultano significative le associazioni con l'età materna, la parità, le complicanze ipertensive delle pregresse gestazioni e l'abitudine tabagica (Tabella 2).

Tabella 2
Caratteristiche demografiche della popolazione stratificate per la presenza di DIPNI

	Pazienti con DIPNI (20 pz)	Pazienti senza DIPNI (1385 pz)	p value*
Uterine alterate a 28 sett.	10 (50%)	177 (12,8%)	< 0.001
Incisura dicrota	7 (35%)	96 (6,9%)	< 0.001
Iposviluppo < 10° pc	4 (20%)	64 (4,6%)	0.004
Complicanza ipertensiva attuale	5 (25%)	91 (6,6%)	0.003
Settimana al parto	34,1 ± 4	38,5 ± 2	< 0.001
Peso fetale (g)	2280 ± 875	3199 ± 545	< 0.001
Taglio cesareo	19 (95%)	506 (36,5%)	< 0.001
APGAR 1'	7,8 ± 1,4	8,8 ± 0,9	< 0.001
APGAR 5'	9 ± 0,8	9,7 ± 0,6	< 0.001
Pregresso DIPNI	2 (1,1%)	2 (0,2%)	0.08
Età	34,8 ± 5,3	33,2 ± 5,2	NS
Nullipare	11 (55,7%)	713 (51,5%)	NS
Complicanza ipertensiva pregressa	1 (5%)	49 (3,5%)	NS
Fumatrici	2 (10%)	102 (7,4%)	NS
BMI al parto	27,5 ± 5,37	26,7 ± 4,28	NS

Dati espressi come media ± SD. * Test di Student o test del Chi quadro

All'analisi multivariata l'unica associazione significativa con l'evento di interesse (DIPNI) è stata riscontrata con la presenza di un'aumentata resistenza a livello delle arterie uterine a 28 settimane di gravidanza [$p<0.001$, OR= 5.59 (2.19-14.26)]. La presenza di una complicanza ipertensiva della gravidanza in corso è risultata ai limiti della significatività [$p=0.08$, OR= 2.62 (0.87-7.87)] ma è stata comunque inclusa nel modello logistico definitivo in quanto contribuisce a ridefinire il rischio di DIPNI.

Come riportato in precedenza il rischio globale di DIPNI (assimilabile all'incidenza della malattia) in tutta la nostra popolazione di studio è dell'1,4%. Dopo aggiustamento e ricalcolo mediante il modello logistico, tale rischio si abbassa allo 0,7% se non sono presenti i fattori di rischio da noi considerati (rischio residuo). Invece se è presente una

complicanza ipertensiva nella gravidanza in corso, questa percentuale diventa l'1,9%; in caso di RI medio dell'arteria uterina alterato a 28 settimane il rischio di DIPNI arriva al 4,1%. Nel caso siano presenti sia la complicanza ipertensiva attuale sia l'incremento delle resistenze uterine nel III trimestre il rischio di DIPNI, invece, aumenta fino al 10% (Tabella 3).

Non essendo state inserite covariate quantitative, il rischio stimato per ogni stratificazione del campione è un

numero puro e non un valore medio dotato di una distribuzione. >>>

Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria doppler utero-placentare

Tabella 3
Rischio di DIPNI in relazione alla presenza o meno di fattori di rischio

Fattori di rischio	Rischio di DIPNI (%)
Complicanza ipertensiva attuale	1.9
Aumento resistenze uterine a 28 sett.	4.1
Entrambi i fattori	10
Nessuno dei fattori (rischio residuo)	0.7

Discussione

Nel gruppo di pazienti a rischio, cioè con alterazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine a 28 settimane (n=187), si sono verificati 10 casi di DIPNI ad un'epoca media di gestazione pari a 34 settimane. La prevalenza di DIPNI è stata dunque del 5,3%, di molto superiore rispetto allo 0,8%, rilevato nelle pazienti con flussimetria nella norma (n=1218) e rispetto al valore riportato in letteratura dell'1%.

Non si è riscontrata alcuna associazione fra il distacco di placenta ed alcuni potenziali fattori di rischio anamnestici quali età, parità, anamnesi patologica remota, precedenti ostetrici sfavorevoli compreso il pregresso DIPNI e fumo di sigaretta. Quest'ultimo, per lungo tempo considerato un fattore di rischio per pre-eclampsia, secondo recenti evidenze e per ragioni non ancora chiarite, risulterebbe al contrario un fattore protettivo. Non possiamo escludere che tale associazione positiva descritta per la pre-eclampsia, possa valere anche per il DIPNI, considerato il comune substrato fisiopatologico delle due condizioni patologiche.

Nel gruppo di pazienti con alterata velocimetria Doppler uterina a 28 settimane gestazionali il tasso di TC è stato del 54%, significativamente superiore al 34,8% delle pazienti con flussimetria normale. Il medesimo dato viene rilevato da Severi

et al. All'analisi multivariata abbiamo riscontrato che le quattro variabili significative all'indagine univariata riportate in **Tabella 2**, perdono parte della propria significatività statistica, probabilmente a causa della presenza di un'elevata multicollinearità. Pertanto solo due variabili sono state inserite nel modello definitivo.

Per ciò che concerne la valutazione dei rischi "gruppo specifici" abbiamo descritto che nel caso sia presente una complicanza ipertensiva nella gravidanza in corso il rischio di DIPNI è dell'1,9%, valore lievemente aumentato rispetto a quello di base (1,4%), sebbene non del

tutto affidabile a causa della scarsa significatività statistica di tale variabile all'analisi multivariata. In caso di RI medio dell'arteria uterina alterato a 28 settimane il rischio di DIPNI arriva al 4,1%. Nel caso siano presenti sia la complicanza ipertensiva attuale sia l'aumento delle resistenze uterine nel III trimestre il rischio di DIPNI risulta del 10%, quindi 7 volte superiore rispetto al valore stimato nella nostra popolazione di base. Infine nel caso di assenza dei due fattori sopraindicati il rischio di DIPNI si riduce allo 0,7%. (**Tabella 3**). È importante sottolineare che in assenza di fattori di rischio si assiste ad una consistente riduzione del rischio (da 1,4% a 0,7%) e che in presenza di Doppler alterato tale rischio triplica rispetto al valore atteso di 1,4%. Tale osservazione costituisce un elemento di counselling per la paziente.

In conclusione, un'alterazione del doppler utero-placentare nel III trimestre di gravidanza si associa ad un rischio aumentato di DIPNI rispetto a quello della popolazione generale, e tale rischio risulta particolarmente elevato nel caso sia presente anche una complicanza ipertensiva della gravidanza. ●



Rischio di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita in pazienti con alterazione della velocimetria doppler utero-placentare**Bibliografia**

- Ananth CV, Wilcox AJ: Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol*, 2001; 153: 332-7.
- Tikkanen M, Luukkaala T, Gissler M, Ritvanen A, Ylikorkala O, Paavonen J, Nuutila M, Andersson S, Metsäranta M: Decreasing perinatal mortality in placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Mar; 92(3):298-305.
- ACOG educational bulletin. Obstetric aspects of trauma management. Number 251, 1998 (replaces Number 151, 1991, and Number 161, 1991). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 1999; 64: 87-94.
- Bernischke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta. 4th ed. New York, 2000.
- Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, Saundres LD: Maternal smoking and pre-eclampsia. *J Reprod Med* 2000; 45: 727-732.
- Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilo G: Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 225-228.

