

Counseling e trattamento della PROM pre-termine

V. Cozzi, A. Martinelli, G. Rossi, B. Agnoli, I. Cetin

*I Clinica Ostetrico-Ginecologica, Fondazione IRCCS "Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena",
Università degli Studi di Milano*

Quando la rottura spontanea delle membrane avviene prima della 37^a settimana di gestazione si parla di "pre-term premature rupture of membranes" (pPROM). Tale evento si verifica nel 3% di tutte le gravidanze. La pPROM è gravata da un'elevata incidenza di complicanze materne e/o feto-neonatali, che sono tanto maggiori tanto più è precoce in termini di epoca gestazionale la rottura delle membrane. Rimane un'importante causa di mortalità/morbilità perinatale, soprattutto perché associata ad una breve latenza all'espletamento del parto: 50-60% delle donne con pPROM partorisce entro una settimana dalla rottura delle membrane. Le complicanze materne sono prevalentemente correlate al rischio infettivo: sviluppo di corioamniosite ed endometrite post-partum. Fra le complicanze neonatali quella di maggior rilievo è la prematurità, che si associa a sindrome da distress respiratorio, broncodisplasia, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e retinopatia del prematuro. Seguono poi le complicanze infettive fetali e neonatali e quelle specifiche correlate all'oligoidramnios, quali ipoplasia polmonare, comparsa di deformità scheletriche, sofferenza fetale dovuta al prolasso di funicolo o al distacco di placenta normalmente inserita. La gestione clinica delle pPROM è strettamente dipendente dall'epoca gestazionale in cui avviene la rottura. Se l'evento si verifica in epoche molto precoci è d'obbligo una consulenza realistica alla coppia sul possibile outcome neonatale in termini di mortalità e morbilità. A volte ci si trova a far fronte ad una situazione clinica estremamente delicata che impone decisioni etiche opinabili. Senza dubbio l'outcome di questi bambini dipende strettamente dalla struttura ospedaliera in cui avviene il parto, per cui è fondamentale un centro che disponga di unità di terapia intensiva neonatale.

INTRODUZIONE

Per "premature rupture of membranes" (PROM) si intende la rottura intempestiva delle membrane amniocoriali prima dell'inizio del travaglio di parto. Quando la rottura spontanea delle membrane avviene prima della 37^a settimana di gestazione si parla di PROM pre-termine (pPROM). Tale evento si verifica nel 3% di tutte le gravidanze. La pPROM che avviene prima della 26^a settimana complica circa lo 0,6-0,7% delle gravidanze (1). La PROM è un evento multifattoria-

le. Un ruolo chiave è svolto dalle infezioni coriondeciduali, soprattutto ad epoche gestazionali precoci (2). In queste pazienti si assiste ad un'alterazione della struttura del collagene, in particolare alla rottura dell'equilibrio tra enzimi di sintesi e di lisi del collagene stesso: sono infatti stati dimostrati un aumento nel liquido amniotico di metalloproteasi e una diminuzione di inibitori tissutali delle metalloproteasi in pazienti con pPROM (3, 4). Proprio tramite tale meccanismo agiscono i batteri: l'azione combinata degli enzimi proteolitici prodotti diretta-

mente dai microrganismi e di quelli attivati dalla reazione infiammatoria è tale da superare la capacità dei meccanismi antiproteasici, procurando nelle membrane amniocoriali un luogo di minore resistenza su cui è sufficiente che agisca una moderata sollecitazione meccanica per produrne la rottura.

Altri fattori di rischio associati alla pPROM includono il basso stato socioeconomico, le infezioni sessualmente trasmesse, la precedente conizzazione cervicale, la minaccia di parto prematuro, il cerchiaggio cervicale, l'amniocentesi,

il sanguinamento vaginale, la precedente pPROM, la sovradistensione uterina (gravidanza gemellare, polidramnios) (5). Sono tutti fattori che possono provocare lo stiramento o la degradazione delle membrane, l'infiammazione locale o una colonizzazione batterica ascendente.

Un grosso studio prospettico ha dimostrato una forte associazione tra un precedente parto pre-termine o una precedente pPROM e un successivo parto pre-termine per PROM: le donne con anamnesi positiva per parto pre-termine tra 23 e 27 settimane di gestazione presentavano un rischio del 27,1% di avere un successivo parto pre-termine; quelle con una storia di pregressa rottura di membrane avevano un rischio del 13,5% di un parto pre-termine dovuto a PROM in una successiva gravidanza (5). Il riscontro di una cervicometria ridotta (<25 mm) e un test positivo per la fibronectina fetale erano associati a una pPROM sia nelle nullipare sia nelle pluripare. Le nullipare con fibronectina fetale positiva e cervicometria ridotta avevano il 16,7% di rischio di un parto pre-termine per PROM; le pluripare con un'anamnesi positiva per PROM, cervicometria ridotta e fibronectina fetale positiva avevano il 25% di rischio di PROM (5).

Nonostante l'attenzione ai fattori di rischio clinici per individuare le donne ad aumentato rischio di pPROM, i test attualmente disponibili sono costosi e con bassa sensibilità; i nostri sforzi, quindi, per lo più possono essere focalizzati sul trattamento della pPROM, piuttosto che sulla sua prevenzione.

La pPROM è gravata da un'elevata incidenza di complicanze materne e/o feto-neonatali, che sono tanto maggiori quanto più è precoce in termini di epoca gestazionale la

rottura delle membrane (6). Rimane un'importante causa di mortalità/morbilità perinatale, soprattutto perché associata ad una breve latenza all'espletamento del parto: il 50-60% delle donne con pPROM partorisce entro una settimana dalla rottura delle membrane (7).

Le complicanze materne sono prevalentemente correlate al rischio infettivo: sviluppo di corioamniosite ed endometrite post-partum (8). Fra le complicanze neonatali quella di maggior rilievo è la prematurità, che si associa a sindrome da distress respiratorio (RDS), broncodisplasia, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, retinopatia del prematuro (1). Seguono poi le complicanze infettive fetali e neonatali fino alla sepsi, che sono uno dei principali fattori eziologici di paralisi cerebrale infantile e di danno neurologico permanente che si sommano ai rischi infettivi neonatali legati alla prematurità stessa. La quantità di liquido amniotico residuo influenza l'evoluzione della gravidanza e l'insorgenza di complicanze infettive. La presenza di un indice di liquido amniotico (AFI) ≤ 5 cm tra 24 e 32 settimane di gestazione è riportata come fattore di rischio associato ad una più breve latenza al parto, a sepsi neonatale precoce (8,4 vs 1.1%) e ad infezioni materne (endometriti post-partum 22,1 vs 4,3%, corioamniositi: 30,5 vs 7,5%) rispetto ad un AFI ≥ 5 (9).

A queste complicanze si aggiungono quelle specifiche dell'oligoidramnios, quali ipoplasia polmonare, comparsa di deformità scheletriche, sofferenza fetale dovuta al prolasso di funicolo o distacco di placenta normalmente inserita (10). L'epoca gestazionale in cui avviene la PROM e la durata dell'oligoidramnios sono i più importanti fat-

tori predittivi di mortalità perinatale, ipoplasia polmonare e deformità scheletriche (11). La severità della patologia polmonare e delle deformità scheletriche è strettamente correlata al grado ed alla durata dell'oligoidramnios e, nel caso delle complicanze polmonari, allo stadio di sviluppo polmonare in cui è avvenuto l'evento (12, 13), in quanto il liquido amniotico è un mezzo fondamentale per un adeguato sviluppo polmonare, prevenendo la compressione del torace e mantenendo un normale gradiente di flusso.

Studi umani e animali hanno dimostrato che c'è un alto rischio di ipoplasia polmonare se l'oligoidramnios avviene all'inizio della fase canalicolare (96% a 20 settimane), mentre il rischio diminuisce alla fine della fase canalicolare (63% a 24 settimane) ed è ridotto dopo la 24^a settimana gestazionale (13% a 28 settimane). I diversi studi clinici riportano percentuali di ipoplasia polmonare estremamente variabili. Kilbride e coll. in un'analisi prospettica hanno stimato il 21% di ipoplasia polmonare in PROM precoci (13), così come Vergani e coll. che, basandosi sia su dati clinici che post-mortem, hanno riscontrato ipoplasia polmonare nel 28% dei casi a epoche gestazionali <28^a settimana (12). Rotschild e coll. hanno stimato un rischio di ipoplasia polmonare del 50% qualora la rottura avvenisse a 19 settimane e circa del 10% a 25 settimane (14).

Un recente studio di analisi critica effettuato su gravidanze complicate da pPROM tra 15 e 28 settimane dimostra che la probabilità di ipoplasia polmonare diminuisce con l'aumentare dell'epoca gestazionale in cui è avvenuta la rottura delle membrane, diminuisce con la quantità di liquido amniotico residuo e aumenta con il prolungarsi della latenza al

parto. Le *Tablelle 1A e 1B* mostrano le percentuali di ipoplasia polmonare proposte da Winn e coll., con un periodo di latenza al parto rispettivamente di 7 e 28 giorni (11). Se i diversi studi riportano percentuali di rischio di ipoplasia polmonare a volte discordanti, le tecniche ecografiche attuali ci possono orientare di fronte al singolo caso specifico. Recenti acquisizioni ecografiche 2D e 3D come il volume del polmone fetale (15), parametri biometrici come il rapporto volume polmonare/stima peso fetale (16), il rapporto circonferenza toracica/circonferenza addominale e la velocimetria Doppler delle arterie polmonari (17) sono infatti

proposti come parametri altamente predittivi di ipoplasia polmonare.

In conclusione, se la frequenza e la gravità dei rischi strettamente connessi alla prematurità crescono con il diminuire dell'epoca gestazionale alla quale la rottura si verifica, l'opposto si verifica per i rischi infettivi e quelli legati all'oligoidramnios, che crescono invece con il protrarsi del periodo di latenza al parto.

La gestione clinica delle pPROM è strettamente dipendente dall'epoca gestazionale in cui avviene la rottura. Se l'evento avviene in epoche molto precoci è d'obbligo una consulenza realistica alla coppia sul possibile outcome neonatale. A volte ci si trova a far fronte ad una situazione clinica estremamente delicata, che impone decisioni etiche opinabili. Senza dubbio l'outcome di questi bambini dipende strettamente dalle potenzialità terapeutiche della struttura ospedaliera in cui avviene il parto, per cui è fondamentale un centro che disponga di unità di terapia intensiva neonatale.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

La condotta clinica delle pPROM deve tener conto dell'epoca gestazionale in cui tale evento si verifica e si deve distinguere tra pPROM:

- prima delle 24 settimane, epoca di non vitalità del feto;
- tra 24 e 34 settimane;
- oltre le 34 settimane.

L'approccio diagnostico iniziale è indipendente dall'epoca gestazionale in cui si verifica l'evento.

La diagnosi di rottura di membrane è essenzialmente clinica tramite la visualizzazione del liquido amniotico, l'anamnesi tipica ed il riscontro ecografico di oligoidramnios. In diagnosi differenziale devono essere escluse le altre cause plausibili di perdite vaginali, come incontinenza urinaria, vaginite, cervicite, perdita di muco, presenza di sperma, irrigazioni vaginali. Nei casi dubbi è opportuno eseguire un PROM-test. L'esplorazione digitale andrebbe evitata fino a quando la paziente non è in travaglio attivo, allo sco-

Tabella 1

Rischio di ipoplasia polmonare in gravidanze con rottura prematura pretermine delle membrane a 15-28 settimane in funzione dell'epoca gestazionale di rottura e dell'indice di liquido amniotico (AFI) medio con periodo di latenza al parto rispettivamente di 7 (A) e 28 (B) giorni rispettivamente.

A Epoca gestaz. (settimane)	AFI (cm)				B Epoca gestaz. (settimane)	AFI (cm)			
	1	2	5	10		1	2	5	10
15	50	40	20	5	15	82	78	55	20
16	45	38	18	<5	16	80	72	50	18
17	40	32	15	<5	17	75	68	45	15
18	37	26	12	<5	18	70	62	40	12
19	30	24	10	<5	19	67	58	35	10
20	25	20	<10	<5	20	62	55	30	8
21	20	18	<10	<5	21	58	48	27	<5
22	18	16	<10	<5	22	52	45	23	<5
23	15	12	<10	<5	23	46	38	20	<5
24	12	10	<10	<5	24	42	33	18	<5
25	10	<10	<10	<5	25	38	30	15	<5
26	<10	<10	<10	<5	26	32	28	13	<5
27	<10	<10	<10	<5	27	30	22	12	<5
28	<10	<10	<10	<5	28	28	20	10	<5

po di ridurre il rischio di introdurre germi, sebbene sia stato osservato che una o due esplorazioni vaginali nella condotta clinica d'attesa non si associano ad un aumento delle infezioni materne e/o neonatali, pur riducendo significativamente il tempo di latenza (18).

Fondamentale nell'inquadramento del caso clinico è l'identificazione tempestiva delle infezioni materne e/o fetali. A tale scopo è opportuno eseguire:

- la ricerca di germi a livello cervico-vaginale tramite tampone; ricerca di streptococco B emolitico tramite tampone vagino-rettale; urinocoltura;
- l'ecografia per valutare l'epoca gestazionale, l'entità dell'oligoidramnios, la stima della crescita fetale, la presenza di eventuali malformazioni fetali. La valutazione ecografica può essere utile in caso di diagnosi incerte; tuttavia, l'oligoidramnios può non essere dovuto a rottura delle membrane, come pure il reperto di liquido amniotico in quantità normale può coesistere con la rottura delle membrane di tipo alto o a valvola;
- il controllo del benessere fetale tramite tracciato cardiocografico dalla 26^a settimana per la valutazione di presenza di attività contrattile, corioamniosite, distacco di placenta e alterato benessere fetale valutato in base alla reattività del tracciato cardiocografico;
- esami ematochimici urgenti, compresa la proteina C reattiva (PCR), l'elettrocardiogramma, una visita anestesiológica.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Poiché il rischio di complicanze perinatali cambia drammaticamente con l'età gestazionale alla rottura di membrane e al parto, l'approc-

cio terapeutico è fondamentalmente basato sull'età gestazionale. Mentre un trattamento conservativo non porta apparenti benefici al neonato in caso di rottura di membrane a termine, c'è invece spazio per potenziali benefici per un neonato in epoca gestazionale precoce. Tali benefici sono validi se il trattamento conservativo conduce al prolungamento della gravidanza, portando ad una riduzione della morbilità o alla prevenzione di infezioni perinatali. In qualsiasi caso, la scelta tra trattamento conservativo o attivo dovrebbe essere basata sul rischio sti-

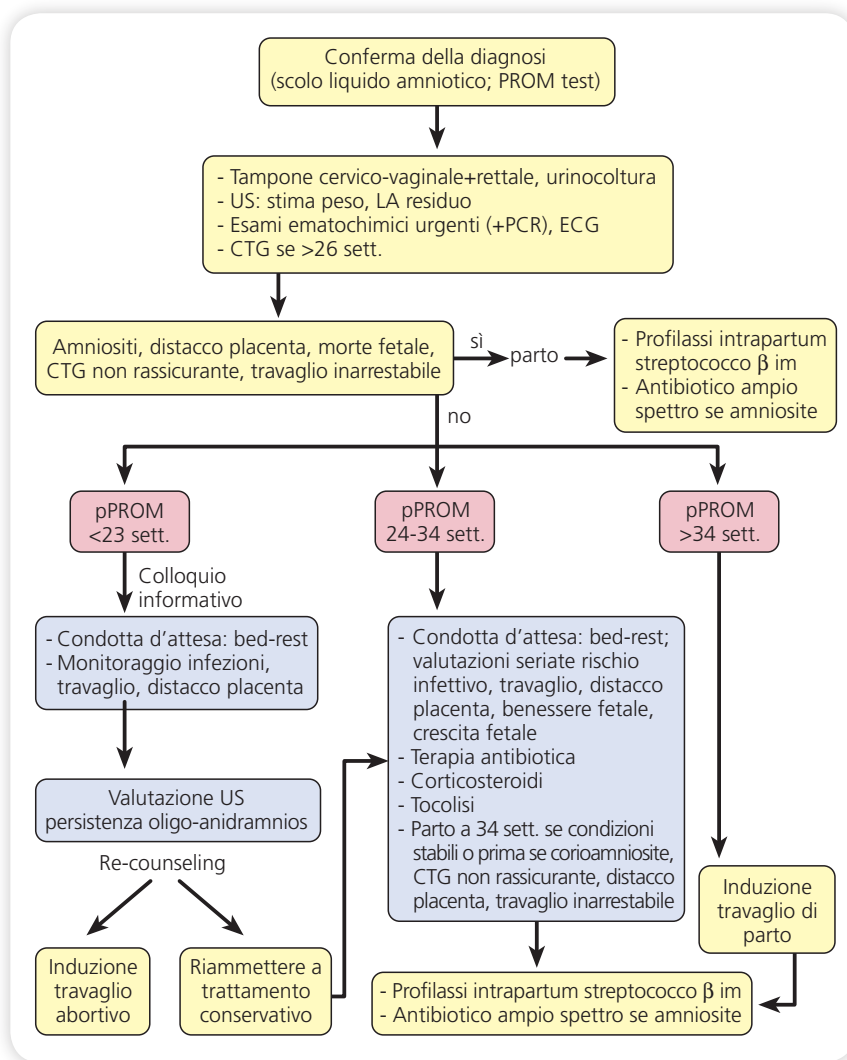
mato di complicanze materne, fetali e neonatali.

Nonostante vi siano considerevoli controversie riguardo al trattamento ottimale della pPROM, c'è un generale consenso su alcuni punti, come mostrato dall'algoritmo in *Figura 1*.

Figura 1

Algoritmo per la valutazione ed il trattamento della rottura pre-termine delle membrane.

CTG: monitoraggio cardiocografico fetale; ECG: elettrocardiogramma; im: intramuscolo; LA: liquido amniotico; PCR: proteina C reattiva; PROM: rottura prematura delle membrane; pPROM: PROM pre-termine; US: ultrasonografia ecografica.



In caso di riscontro di attività contrattile, infezioni intrauterine, significativo sanguinamento vaginale o diminuito benessere fetale non vi è spazio per un atteggiamento conservativo: queste pazienti devono espletare il parto qualsiasi sia l'età gestazionale.

In caso di possibile trattamento conservativo, la paziente deve essere ricoverata in una struttura che sappia far fronte a parti di emergenza per distacco di placenta, malpresentazioni fetali in travaglio, e/o sofferenza fetale dovuta alla compressione del cordone o infezioni fetali. La struttura ospedaliera deve disporre di rianimazione neonatale 24 ore su 24. Se questi servizi di assistenza materna e neonatale non sono disponibili la paziente deve essere trasferita precocemente in un'altra struttura per evitare il trasferimento in condizioni di urgenza, qualora intervenissero delle complicanze.

In generale, a qualsiasi epoca nella condotta d'attesa è necessaria una stretta sorveglianza del benessere materno-fetale che comprende:

- l'ospedalizzazione e il bed rest per favorire un eventuale riaccumulo di liquido amniotico;
- il controllo del rischio infettivo tramite valutazione dell'eventuale comparsa di ipertermia, di dolorabilità uterina, di tachicardia materna e/o fetale e della presenza di liquido amniotico maleodorante 3 volte al giorno;
- monitorizzazione dei segni indiretti di infezione, tramite la conta leucocitaria e il dosaggio plasmatico della PCR eseguiti a giorni alterni;
- valutazione della biometria fetale ogni 2 settimane e della quantità di liquido amniotico 2 volte alla settimana;
- terapia antibiotica immediata ad ampio spettro, in attesa dell'es-

to degli esami colturali, per sette-dieci giorni. Tale terapia, come dimostrato da numerosi studi caso-controllo randomizzati prospettici, è utile in quanto riduce l'incidenza di morbidità perinatale, corionamniositi, endometriti post-partum, sepsi neonatali, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, distress respiratorio (19-21). Non c'è un consenso unanime su quale tipo di antibiotico ad ampio spettro utilizzare. Mercer propone una terapia iniziale aggressiva (ampicillina 2 g endovena ogni 6 ore) di 48 ore, seguita da una terapia orale (amoxicillina 250 mg ogni 8 ore e eritromicina 333 mg ogni 8 ore) di 5 giorni (20). Questi agenti sono stati scelti per il loro ampio spettro antimicrobico e la loro innocuità sul feto. Kenyon e coll., testando l'efficacia e gli effetti collaterali di diversi antibiotici, evidenziano i potenziali effetti negativi della combinazione amoxicillina-acido clavulanico nell'aumentare il numero di enterocoliti necrotizzanti (22).

È invece unanime il parere che trattamenti prolungati a tempo indefinito non solo non presentano benefici maggiori rispetto ad un trattamento a breve termine ma, determinando resistenze, rischiano di selezionare batteri resistenti che possono essere più difficili da trattare in caso di infezione neonatale, ed aumentano gli effetti collaterali (20). La terapia antibiotica, inoltre, sembra prolungare sensibilmente il tempo di latenza al parto, aumentando di due volte la probabilità che queste pazienti non partoriscono dopo 7 giorni di trattamento (20);

- terapia corticosteroidica a partire dalla 24^a settimana allo scopo di indurre la maturità polmonare. Gli effetti benefici si osservano

fino a 34 settimane gestazionali. È ormai ben noto che la somministrazione pre-natale di corticosteroidi in donne ad alto rischio di partorire un neonato prematuro è uno degli interventi ostetrici più efficaci per ridurre la mortalità e la morbidità neonatale (23), in particolare il rischio di RDS ed emorragia intraventricolare. Le attuali raccomandazioni riguardo la somministrazione di corticosteroidi, nel trattamento conservativo delle pPROM, consigliano un singolo ciclo di betametasone (12 mg intramuscolo, due dosi ogni 24 h, per due giorni consecutivi) o desametasone (6 mg intramuscolo, 4 dosi ogni 12 h, per due giorni consecutivi). La più recente meta-analisi ha confermato che la somministrazione di corticosteroidi nella pPROM riduce notevolmente il rischio di RDS (20 vs 35,4%), emorragia intraventricolare (7,5 vs 15,9%) ed enterocolite necrotizzante (0,8 vs 4,6%), senza aumentare significativamente il rischio di infezione materna (9,2 vs 5,1%) o di infezione neonatale (7,0 vs 6,6%) (24);

- l'eventuale terapia tocolitica in assenza di segni di corioamniosite (indici di flogosi e ipertermia). Ci sono dati discordanti sulla terapia tocolitica nel trattamento della pPROM che non consentono di definire una raccomandazione unanime: alcuni studi dimostrano un'aumento della latenza al parto con l'utilizzo di tocolitici (25), altri non lo evidenziano (26). Nessuno studio ha dimostrato che la terapia tocolitica migliora o peggiora l'outcome neonatale; gli studi sul trattamento conservativo, inoltre, non hanno valutato l'effetto della terapia tocolitica se contemporaneamente vengono somministrati corticosteroidi ed antibiotici. È comunque plausibi-

le che un breve prolungamento della gravidanza con terapia tocolitica possa potenziare l'effetto dei corticosteroidi e dare più tempo agli antibiotici per combattere l'infezione deciduale subclinica. Poiché in alcuni studi si evidenzia un breve prolungamento del tempo di latenza senza un significativo aumento dei rischi (25), è ragionevole iniziare la terapia tocolitica in donne ad alto rischio di morbidità perinatale, al fine di prolungare la gravidanza, prevenire infezioni e indurre la maturità polmonare fetale in modo che il cortisonico somministrato contemporaneamente abbia il tempo di esplicare il massimo effetto benefico sul feto (almeno 24 h dalla fine della somministrazione);

- all'inizio del travaglio in tutte le pazienti che partoriscono pre-termine è raccomandata la chemioprofilassi per la prevenzione della sepsi neonatale da streptococco di gruppo B, indipendentemente dal risultato delle analisi colturali eseguite (27).

pPROM prima del limite di sopravvivenza (<23 settimane)

Qualora la pPPROM si verifichi in epoca gestazionale molto precoce, prima del limite di sopravvivenza fetale, è necessario procrastinare la nascita ad un'epoca di vitalità del feto. In assenza di complicanze materne e/o fetali è giustificabile una condotta di attesa. A fronte dell'elevata incidenza di mortalità e morbidità neonatale, è fondamentale un colloquio informativo con la coppia, in cui devono essere chiariti i potenziali rischi e benefici della prosecuzione della gravidanza e devono essere fatte valutazioni realistiche dell'outcome neonatale sia in termini di mortalità che di mor-

bilità, in riferimento sia ai dati disponibili in letteratura che al follow-up della casistica della struttura ospedaliera in cui si opera.

In epoche gestazionali molto precoci, qualora i rischi materno-fetali siano elevati e non vi sia possibilità di sopravvivenza fetale, può essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza. L'espletamento del parto può avvenire, a seconda dell'epoca gestazionale, tramite dilatazione ed evacuazione della cavità uterina, o tramite l'induzione del parto con prostaglandine vaginali o ossitocina in assenza di controindicazioni.

Il colloquio informativo deve prendere in considerazione in caso di pPROM del secondo trimestre di gravidanza il rischio di morbidità materna che comprende: corionamniosite (39%), endometrite (14%), distacco di placenta (3%), ritenzione della placenta ed emorragia post-partum con necessità di dilatazione e revisione della cavità uterina (12%). La sepsi materna è una complicanza seria ma fortunatamente rara (0,8%), così come anche la morte materna (0,14%) (28). La coppia deve essere adeguatamente informata riguardo al fatto che il parto all'epoca limite di sopravvivenza dopo pPROM è associato ad una morbidità e mortalità maggiore rispetto al parto nella stessa epoca ma senza pPROM, questo a causa della costante asso-

ciazione della rottura di membrane con le infezioni perinatali e l'ipoplasia polmonare. Il tipo di deformità fetali che si manifestano dopo una prolungata permanenza in utero senza liquido amniotico sono simili a quelle che si vedono nella sindrome di Potter: anomalie facciali e di posizionamento degli arti, la cui frequenza è strettamente correlata alla durata ed entità dell'oligoidramnios (12, 13). Deve essere chiaro alla coppia che si tratta di complicanze che, a seconda della gravità, possono comportare morte neonatale o essere associate a gravi sequele neurologiche permanenti (ritardo mentale, ritardato sviluppo motorio, paralisi cerebrale, malattie polmonari croniche) (29). Si stima che il 56-84% dei neonati sopravvissuti dopo una PROM del secondo trimestre non presenta sequele neurologiche (30). La *Tabella 2* mostra i dati presentati nel 2000 dalla Canadian Paediatric Society e dalla Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada in termini di sopravvivenza e disabilità neonatali. Sotto la 22^a settimana completa la sopravvivenza è infrequente, da 23 a 24 settimane comple-

Tabella 2

Tassi di mortalità e morbidità riportati dalla Canadian Paediatric Society e dalla Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2000).

Epoca gestazionale (settimane)	Sopravvivenza	Anomalie maggiori
< 22 completa	Incompatibile con la vita	-
22	Limitate possibilità di sopravvivenza	Dati a disposizione limitati
23-24	La sopravvivenza aumenta in modo considerevole variando dal 10 al 50%	20-30%
25-26	50-80%	10-25%

te la probabilità di sopravvivenza varia dal 10 al 50% e tra i sopravvissuti il 20-30% ha disabilità quali paralisi cerebrali, leucomalacia periventricolare, idrocefalo, deficit cognitivo severo, sordità, cecità. La frequenza di queste patologie è difficile da definire con precisione e deve essere supportata dai dati di follow-up del centro ospedaliero specifico.

Nell'ambito delle pPROM <24^a settimana il problema etico si pone soprattutto nelle settimane immediatamente precedenti alla teorica possibilità di sopravvivenza fetale: nella 23^a settimana, in cui vi è in qualche caso la possibilità di sopravvivenza, le decisioni di trattamento devono basarsi sullo stato di salute della madre. In caso di necessità di espletamento del parto, il taglio cesareo deve essere praticato unicamente per indicazione clinica materna, e le madri che lo richiedono per altri motivi devono essere informate degli svantaggi e dissuase. Al neonato devono essere offerte solo le cure confortevoli.

pPROM tra la 24^a e 34^a settimana

Dopo la 24^a settimana, se le condizioni materno-fetali lo consentono, è raccomandabile una condotta clinica d'attesa allo scopo di minimizzare i rischi legati alla prematurità. È necessaria naturalmente una stretta ed accurata sorveglianza del benessere materno-fetale, tramite le procedure precedentemente indicate. Malgrado gli sforzi conservativi, molte donne partoriscono dopo un breve periodo di latenza, e solo in un numero limitato di donne la gravidanza prosegue, permettendo al feto di maturare in utero. Un basso AFI iniziale si è dimostrato associato con un periodo di latenza più breve e con aumen-

tato rischio di amniosite (9, 31). Durante il trattamento conservativo, l'attenta osservazione è mirata a valutare l'eventuale insorgenza di attività contrattile, distacco di placenta, amniosite, compressione del cordone ombelicale o ridotto benessere fetale tramite il tracciato cardiocografico (CTGF), che impongono l'espletamento immediato del parto.

pPROM dopo la 34^a settimana

Quando la rottura di membrane avviene dopo la 34^a settimana una condotta clinica di attesa non è più consigliabile in quanto il rischio di severa morbidità e mortalità dopo l'espletamento del parto è molto basso. I rischi di emorragie intraventricolari di III e IV grado e di enteriti necrotizzanti, in tale epoca, sono rari, mentre potrebbero aumentare quelli infettivi (32). Il trattamento conservativo vs l'espletamento del parto in queste settimane è infatti associato ad un aumentato rischio di amniosite (16 vs 2%; $p < 0,001$) (33). È quindi raccomandabile una rapida induzione del travaglio, con un parto che avvenga entro le 32 ore dalla rottura delle membrane e la chemioprofilassi per la prevenzione della sepsi neonatale da streptococco di gruppo B.

EVENTUALI TERAPIE DELL'OLIGOIDRAMNOS

Amnioinfusione

L'amnioinfusione periodica è una tecnica terapeutica che ha come obiettivo quello di mantenere un certo volume di liquido amniotico in caso di oligoidramnios, allo scopo di migliorare la prognosi fetale a breve e lungo termine. Ta-

le procedura consiste nell'iniettare sotto guida ecografica, all'interno di una tasca di liquido amniotico libera da cordone ombelicale, soluzione salina isotonica e isotermica. Permette, inoltre, di introdurre antibiotici all'interno della cavità uterina, come profilassi di un'eventuale infezione. La tecnica viene eseguita in anestesia locale e la quantità di liquido infusa è mediamente di 200 ml, il quantitativo minimo che può essere rilevato ecograficamente.

La procedura è completata con successo in circa il 95% dei casi; le principali complicanze sono la bradicardia fetale, l'amniosite e il parto prematuro. Purtroppo la terapia non è risolutiva: spesso la manovra deve essere ripetuta dopo 3-7 giorni perché ricompare l'oligoidramnios.

Un recente studio caso-controllo di Tranquilli e coll. (34), condotto su 34 pazienti con rottura di membrane tra 24 e 32 settimane, ha dimostrato che il trattamento con amnioinfusione rispetto al trattamento conservativo standard determina un significativo prolungamento della gravidanza e migliori risultati neonatali. Risultati analoghi sono stati riportati da Locatelli e coll. (35) in pPROM ad epoche gestazionale precoci (<26 settimane).

Amniopatch

Una tecnica recente proposta da alcuni Autori per il trattamento delle PROM iatrogene, indotte da amniocentesi o procedure fetoscopiche invasive, senza segni clinici e/o di laboratorio di infezione endoamniotica, consiste nell'amniopatch (36, 37). È una tecnica eseguita sotto guida ecografica che consiste nell'iniezione in sequenza di piastrine autologhe o eterologhe e crioprecipitati eterologhi nella cavità amnio-

tica tramite ago da 22 Gauge, indipendentemente dal presunto sito di rottura. Gli studi riportano le diverse esperienze che, seppur limitate dal numero di casi, sembrano descriverla come una tecnica semplice e pressoché sicura. Il preliminare uso di amniopatch in pazienti con pPROM spontanee non ha invece dimostrato successo. Il motivo per cui l'amniopatch sembra essere risolutivo nelle pPROM iatrogene rispetto alle spontanee non è conosciuto. Si può ipotizzare che la presenza di infiammazione/infezione o processi patologici nella rottura spontanea possano interferire con la riparazione (36).

CONCLUSIONI

La PROM complica circa il 3-5% delle nascite. È gravata da importanti rischi materni, fetali e neonatali. La gestione clinica di questi casi richiede un'accurata diagnosi e valutazione dei rischi/benefici di prosecuzione della gravidanza o di espletamento del parto. La comprensione della morbilità e mortalità neonatale dipendente dall'epoca gestazionale è importante nel determinare i potenziali benefici di un trattamento conservativo in qualsiasi epoca. Quando le condizioni cliniche lo consentono il trattamento delle pPROM estremamente precoci dovrebbe essere mirato a ridurre la morbilità perinatale dovuta alla prematurità associata ad una stretta sorveglianza materna per il riscontro precoce di eventuali infezioni, distacco di placenta, travaglio o sofferenza fetale da compressione del funicolo. Quando la pPROM avviene in un'epoca in prossimità del termine, il trattamento più indicato è l'espletamento immediato del parto. Fondamentale a qualsiasi epoca gesta-

zionale, indipendentemente dall'approccio terapeutico, è il counseling alla coppia riguardo le potenziali complicanze materne, fetali e neonatali.

BIBLIOGRAFIA

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178-193.
2. Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: Comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 552-558.
3. Vadillo-Ortega F, Hernandez A, Gonzalez-Avila G et al. Increased matrix metallo-proteinase activity and reduced tissue inhibitor of metallo-proteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1371-1376.
4. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 94-99.
5. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216-1221.
6. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Semin Perinatol* 1996; 20: 375-380.
7. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 389-400.
8. Cox SM, Williams ML, Leveno KJ. The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 558-562.
9. Vermillion ST, Kooba AM, Soper DE. Amniotic fluid index values after premature rupture of membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 271-276.
10. Bain AD, Smith II, Gauld IK. Newborn after prolonged leakage of liquor amnii. *BMJ* 1964; 2: 598-599.
11. Winn HN, Chen M, Amon E et al. Neonatal pulmonary hypoplasia and perinatal mortality in patients with midtrimester rupture of the membranes-a critical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1638-1644.
12. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1359-1364.
13. Kilbride HW, Yeast J, Thiebault WD. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 675-681.
14. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML et al. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 46-52.
15. Wladimiroff JW. Fetal lung volumetry: a step closer to a clinically acceptable predictor of lung hypoplasia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 124-127.
16. Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, et al. A predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio - how precise and accurate is it? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 958-962.
17. JAM Laudy, D. Tibboel, SGF Robben et al. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics* 2002; 109: 250-258.
18. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1003-1007.
19. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 989-995.
20. Mercer BM. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 461-468.
21. Egarter C, Leitich H, Karas H et al. Antibiotic treatment in premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-597.
22. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W et al. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor, rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 979-988.
23. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The*

- Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
24. Harding JE, Pang J, Knight DB et al. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-139.
 25. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 216-222.
 26. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK et al. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388-393.
 27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG committee opinion no.173. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, 1996.
 28. Moretti M, Sibai B. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of the membranes in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 390-396.
 29. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M et al. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 882-887.
 30. Rib DM, Sherer DM, Woods JR Jr. Maternal and neonatal outcome associated with prolonged premature rupture of membranes below 26 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1993; 10: 369-373.
 31. Park JS, Yoon BH, Romero R et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 459-462.
 32. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM et al. Induction vs. expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 69: 775-782.
 33. Naef RW 3rd, Albert JR, Ross EL et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: Aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-130.
 34. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V et al. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 759-763.
 35. Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G et al. The role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 878-882.
 36. Quintero RA, Morales WJ, Allen M et al. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intramniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): preliminary experience. *AJOG* 1999; 181: 744-749
 37. Lewi L, Van schoubroeck D, Van Ranst M et al. Successful patching of iatrogenic rupture of the fetal membranes. Case Report. *Placenta* 2004; 25: 352-356.