

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Aprile 2007

numero 4

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Il parto (Parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il parto e la sua fisio-patologia sono di stretta competenza ostetrica: ne consegue che i pediatri non ne conoscono che in parte i meccanismi che lo regolano, mentre i neonatologi, che vivono spalla a spalla con gli ostetrici, ne conoscono gli aspetti pratici più evidenti. Eppure anche i pediatri sono direttamente interessati a farsi carico, sia pure in ritardo di qualche giorno, del frutto umano del parto, per cui penso sia opportuno che anche essi ne conoscano i meccanismi più fini, aggiornati al massimo.

Una recente revisione dell'argomento ne offre l'opportunità: Roger Smith. Parturition. N Engl J Med 2007;356:271-83.

L'ATTIVAZIONE DEL MIOMETRIO**CONTRIBUTO FETALE AL PARTO**

Durante la gravidanza, la crescita dell'utero, sotto l'azione degli estrogeni, offre al feto lo spazio per la sua crescita, ma la crescita uterina cessa vicino alla fine della gravidanza e la conseguente crescente tensione della parte uterina segnala l'inizio del parto.

In generale il travaglio inizia più precocemente nelle gravidanze gemellari, in confronto a quelle con un solo feto e più precocemente nelle triplette che nei gemelli; d'altra parte anche i feti con microsomia o polioidramnios nascono spesso da parto prematuro. Questi comportamenti sono probabilmente in relazione con l'aumentato stiramento del miometrio, quale si verifica nelle gravidanze multiple, nei feti macrosomici e nell'eccesso di liquido amniotico.

Il fenomeno non si limita all'utero: nella maggior parte degli organi, formati da muscolatura liscia, lo stiramento porta alla contrazione.

Il cambiamento, dal comportamento dell'utero, in relazione alla crescita, durante la maggior parte delle gravidanze, allo stiramento indotto dalla cessazione della crescita uterina al momento del travaglio, sembra essere regolato dal progesterone. E' facile che la mancanza di progesterone aumenti

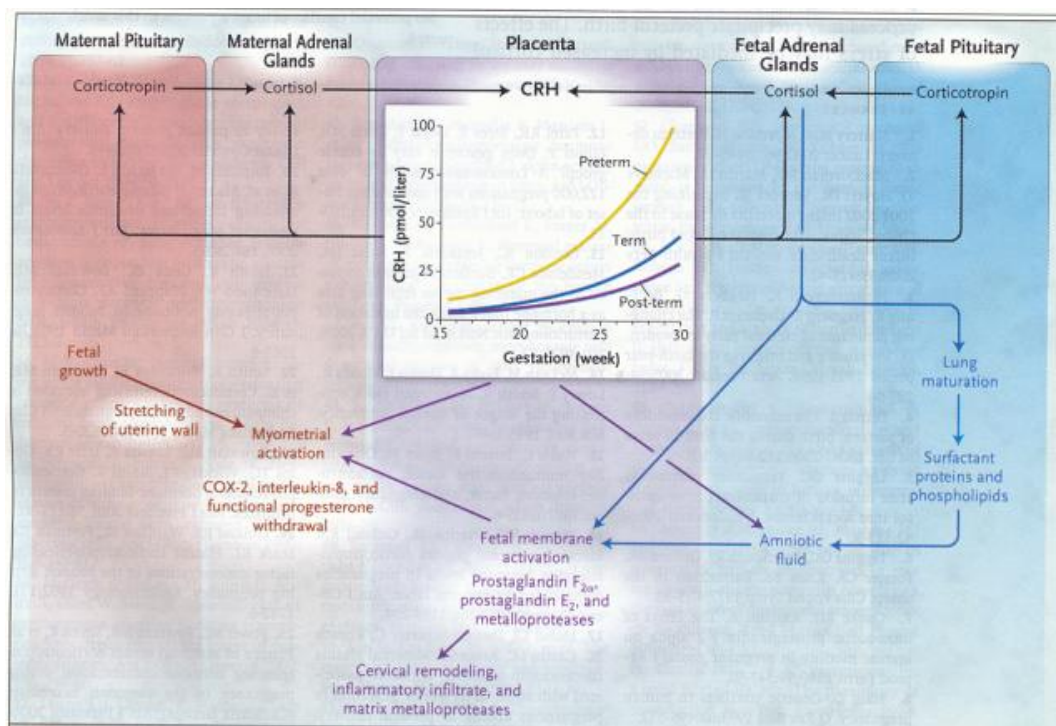
l'attaccamento del miociti alla matrice intercellulare, attraverso le integrine, e che questo processo promuova l'attivazione della protein-chinasi, associata ai mitogeni, e aumenti la contrattilità.

Mentre ci si avvicina alla fine della gravidanza, aumenta la concentrazione dell'ormone liberante la corticotropina (CRH), di origine placentare, e quella della corticotropina (ACTH) da parte dell'ipofisi del feto, mentre aumenta anche la steroidogenesi nelle ghiandole surrenali del feto. Il deidroepiandrosterone (DHEA), prodotto in quantità crescenti nel surrene fetale, è rapidamente metabolizzato dalla placenta in estrogeni. Generalmente aumenta anche la produzione di cortisolo (idrocortisone) nella ghiandola surrenale del feto, fenomeno che induce la maturazione di molti tessuti fetali e specialmente dei polmoni. La maturazione dei polmoni fetali aumenta la produzione delle proteine surfattanti e dei fosfolipidi, essenziali per la funzione del polmone. Le proteine del surfattante entrano nel liquido amniotico, nel quale attivano i macrofagi: il surfattante del liquido amniotico può stimolare anche l'infiammazione che si osserva a carico delle adiacenti membrane fetali, nella cervice e nel miometrio sottostante, al momento del travaglio. Vi sono numerose prove che testimoniano che questi processi infiammatori siano uno degli elementi che determinano l'inizio del travaglio. Durante le ultime settimane di gravidanza i livelli di ormone liberante la corticotrofina (CRH) nel liquido amniotico aumentano: essi sono in diretto contatto con l'amnios sottostante.

Figura 5. Sistemi endocrini, materno e fetale, interessati all'aumento dell'ormone liberante la corticotropina.

L'aumentata sintesi dell'ormone liberante la corticotropina (CRH) porta all'aumento della corticotropina (ACTH) e di conseguenza del cortisolo (idrocortisone) sia nella madre che nel feto. L'aumentata sintesi di cortisolo stimola ulteriormente la produzione di CRH, in conseguenza di un feed-back positivo. L'aumentata sintesi fetale del cortisolo porta alla maturazione del polmone del feto, aumenta la sintesi di surfattante e di fosfolipidi. Il cortisolo e le proteine surfattanti attivano le vie infiammatorie nell'amnion, in modo tale da portare a un ammorbidimento della cervice e a un'attivazione del miometrio. L'attivazione del miometrio è collegata alla riduzione nella sintesi del progesterone e a un'aumentata produzione di COX-2, che sintetizzano prostaglandine e promuovono la contrazione. La crescita fetale

e il conseguente stiramento delle fibre del miometrio uterino, combinati con l'ulteriore riduzione del progesterone, promuovono la contrattilità uterina.



ATTIVAZIONE DELLE MEMBRANE FETALI

L'amnios è in diretto contatto con il liquido amniotico in esso contenuto, per cui i costituenti del liquido amniotico possono penetrare nell'amnios (Figura 2). La produzione di proteine surfattanti, di fosfolidi e di citochine infiammatorie aumenta nel liquido amniotico, insieme all'aumentata attività della cicloossigenasi 2 (COX-2) e alla produzione di prostaglandina E₂ nell'amnios. Contemporaneamente i livelli di cortisolo e di CRH, capaci ambedue di stimolare la produzione di COX-2, aumentano nel liquido amniotico. Questa intensa attività aumenta la sintesi di prostaglandina E₂ e di altri mediatori dell'infiammazione nell'amnios.

Il corion si trova al di sotto dell'amnios (Figura 2). Esso produce l'enzima prostaglandina deidrogenasi (PGDH), che è un potente inattivatore delle prostaglandine. Nell'ultima parte della gravidanza viene a mancare l'attività della PGDH, esponendo in tal modo la sottostante decidua, la cervice e il miometrio all'azione proinfiammatoria della prostaglandina E₂. Le prostaglandine mediano la liberazione di metalloproteine che indeboliscono le membrane della placenta e facilitano in tal modo la loro rottura. IL CRH stimola anche la secrezione della metalloproteinasi-9 della matrice della membrana.

AMMORBIDIMENTO DEL COLLO DELL'UTERO

Un componente essenziale del normale parto è l'ammorbimento della cervice. Il parto è associato alla presenza di un infiltrato infiammatorio nella cervice e alla liberazione di metalloproteasi, che degradano il collagene, cambiando la struttura della cervice. Durante questo processo, la giunzione fra le membrane del feto e la decidua si interrompe e una proteina adesiva, la fibronectina fetale, entra nei liquidi vaginali. La presenza della fibronectina fetale nei liquidi cervicali è clinicamente utile per predire un parto imminente.

CADUTA DI ATTIVITÀ DEL PROGESTERONE E SUOI RECETTORI (A, B E C)

Il progesterone gioca un ruolo essenziale nello sviluppo dell'endometrio, permettendo l'inizio e successivamente il mantenimento del rilascio dell'endometrio. Nella maggioranza dei mammiferi, una caduta nei livelli di progesterone circolante precipita il parto; negli umani, l'antagonista del progesterone RU486 può iniziare il parto in ogni momento durante tutta la gravidanza. Una caratteristica della gravidanza umana risiede nel fatto che i livelli di progesterone non cadono all'inizio del travaglio. Una ricerca sulla riduzione funzionale del progesterone, ha identificato molte forme di recettori del progesterone: queste varianti originano dalla trascrizione del singolo gene del recettore del progesterone in diverse sedi d'inizio. Il recettore B del progesterone, più spesso trascritto, media la maggior parte delle azioni del progesterone; ma ci sono altre proteine trascritte, più corte del recettore B, cioè i recettori A e C del progesterone. Questi varianti recettoriali, mancano del dominio attivante N-terminale, e in qualche caso essi funzionano come repressori dominanti della funzione del recettore B del progesterone. Con l'inizio del travaglio, cambia la proporzione di recettori A, B e C in modo tale che essi possono costituire una modalità di caduta di attività del progesterone. Inoltre la funzione dei recettori del progesterone richiede specifici co-attivatori, come la proteina legante-elementi cAMP-risposta e i recettori di steroidi coattivi 2 e 3, che diminuiscono abbondantemente con l'inizio del travaglio. Inoltre il progesterone può essere metabolizzato in prodotti che hanno differenti proprietà biologiche: per esempio al momento del parto, diminuisce il potente steroide 5β-diidroprogesterone, inducente il rilascio, come cade anche l'espressione e l'azione del 5β-riduttasi. Può avere importanza anche il fattore nucleare di trascrizione β che blocca l'azione del progesterone a livello recettoriale.

INFIAMMAZIONE E INIZIO DEL TRAVAGLIO

Nelle scimmie rhesus e nei babbuini il parto a termine dura molti giorni. Contrazioni uterine sincronizzate avvengono ogni notte, ma scompaiono durante il giorno, fino al parto. Anche gli umani hanno un potenziale va e vieni di contrazioni attive, che comporta un certo grado di reversibilità del processo, almeno negli stadi iniziali. Evidentemente la tendenza alla contrazione è presente ed è capace di attività prima dell'attivazione fisiologica del travaglio.

Le conoscenze sulla progressione del travaglio negli umani hanno incontrato notevoli difficoltà per la mancanza di un buon modello sperimentale, anche se di recente sono migliorate dopo l'uso di nuove tecniche di studio (vedi Figura 5). Da questi studi è risultato che l'aumento dei fattori infiammatori, come la COX-2 e l'interleuchina 8 sono eventi precoci nella progressione dell'attivazione del travaglio. Questi aumenti precedono i cambiamenti nei recettori del progesterone, che portano ad alterazioni nei recettori degli estrogeni e, come conseguenza, alterano l'espressione della connessina 43 e dei recettori dell'ossitocina.

Una migliore conoscenza delle vie che portano a una nascita normale, forniranno le basi per identificare i punti responsabili di processi patologici che possono portare alla nascita pretermine. Gli effetti dello stress possono essere mediati dagli aumentati livelli di cortisolo nei compartimenti materni e fetali, con conseguente aumento dell'espressione del CRH placentare. D'altra parte le infezioni attivano l'infiammazione e possono stimolare la sintesi di prostaglandine nelle membrane fetali. Il distacco di placenta sembra colpire direttamente il miometrio attraverso la liberazione di trombina, un potente stimolatore della contrazione del miometrio. In caso di gestazioni multiple e di polioidramnios, l'aumentato allungamento uterino attiva la contrattilità del miometrio (vedi Figura 4).

La strada per conoscere meglio la nascita negli umani è tortuosa e stimolante. L'obiettivo è di predire quale gravidanza comporti un rischio di nascita pretermine e d'intervenire con misure appropriate. I benefici saranno evidenti se siamo capaci di ridurre l'incidenza delle paralisi cerebrali e dei deficit cognitivi, associati alle nascite pretermine.