



Centro nazionale per la prevenzione  
e il Controllo delle Malattie



*Ministero del Lavoro,  
della Salute e delle Politiche Sociali*

*La natimortalità:  
audit clinico e miglioramento  
della pratica assistenziale*



**ccm**

Centro nazionale per la prevenzione  
e il Controllo delle Malattie



*Ministero del Lavoro,  
della Salute e delle Politiche Sociali*

*La natimortalità:  
audit clinico e miglioramento  
della pratica assistenziale*

A CURA DI DANTE BARONCIANI,  
GAETANO BULFAMANTE E FABIO FACCHINETTI



Il Pensiero Scientifico Editore

**Dante Baronciani**, dopo una ventennale esperienza clinica come pediatra e neonatologo, lavora attualmente presso il Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria ove si occupa di attività di ricerca e formazione nell'ambito della medicina basata sulle prove di efficacia con particolare attenzione all'audit clinico e ai processi di implementazione in campo perinatale. È formatore al counselling sistemico.

**Gaetano Bulfamante**, medico-chirurgo, Professore Associato in Anatomia Patologica presso l'Università degli Studi di Milano, coordina la Sezione Specialistica di patologia fetto/placentare e pediatrica del Dipartimento Interaziendale Milanese di Patologia, a cui affezisce la casistica derivante da oltre 17.000 gravidanze/anno.

**Fabio Facchinetti** è Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, dove è Presidente del Corso di Laurea in Ostetricia e Responsabile del Centro Nascita del Dipartimento Materno Infantile. Coautore di oltre 350 pubblicazioni su riviste scientifiche indicizzate, ha pubblicato dieci libri monotematici e organizzato numerosi convegni locali e internazionali.

*Prima edizione ottobre 2008*  
© 2008 Il Pensiero Scientifico Editore  
Via Bradano 3/c, 00199 Roma  
Tel (+39) 6 862821 Fax (+39) 6 86282250  
E-mail [pensiero@pensiero.it](mailto:pensiero@pensiero.it)  
[www.pensiero.it](http://www.pensiero.it) – [www.vapensiero.info](http://www.vapensiero.info)

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi  
Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta,  
tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm,  
le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche)  
senza il consenso scritto dell'Editore  
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge  
Stampato in Italia dalle Arti Grafiche Tris,  
via delle Case Rosse 23, 00131 Roma

Grafica Antonella Mion  
*Impaginazione ed editing* Red Ink s.r.l., Roma  
Coordinamento editoriale Benedetta Ferrucci  
ISBN 978-88-490-0254-6

La monografia e gli aggiornamenti sono consultabili on-line  
sul sito internet [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) o sul portale ministeriale  
[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it) nell'area tematica dedicata  
alla salute delle donne

# Autori

## Coordinamento del progetto editoriale

### Giovan Battista Ascone

Direttore Ufficio X «Tutela della salute della donna e dell'età evolutiva»  
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali

## Curatori del volume

### Dante Baronciani

Neonatologo  
Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena

### Gaetano Bulfamante

Anatomo-patologo  
Dipartimento di Medicina Chirurgia e Odontoiatria  
Università degli Studi di Milano

### Fabio Facchinetti

Ostetrico-ginecologo  
Dipartimento Integrato Materno-Infantile,  
Università di Modena e Reggio Emilia

## Autori

### Domenico Arduini

Dipartimento di Chirurgia  
Cattedra di Ostetricia e Ginecologia  
Università di Tor Vergata, Roma

### Laura Avagliano

Dottorato di Ricerca in Scienza dello Sviluppo Prenatale, Diagnosi e Terapia Fetale  
Università degli Studi di Milano

### Antonella Barbati

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università degli Studi, Perugia

### Mauro Buttarello

Servizio di Medicina di Laboratorio  
Azienda Ospedaliera di Padova

### Vittorio Basevi

Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), Modena

### Carlo Corchia

U.O. di Terapia Intensiva Neonatale-Immaturi  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Roma

### Alessandra De Palma

U.O. di Medicina Legale e Gestione del Rischio  
Azienda USL, Modena

### Alessandra Di Giovanni

Dipartimento di Chirurgia  
Cattedra di Ostetricia e Ginecologia  
Università di Tor Vergata, Roma

### Gian Carlo Di Renzo

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università degli Studi, Perugia

### Francesca Ferrari

Dipartimento Integrato Materno-Infantile,  
Università di Modena e Reggio Emilia

### Marta Leonardi

Dipartimento di Chirurgia  
Cattedra di Ostetricia e Ginecologia,  
Università di Tor Vergata, Roma

### Anna Locatelli

Clinica Ostetrica-Ginecologica  
Università di Milano Bicocca, Monza

### Francesca Monari

Dipartimento Integrato Materno-Infantile  
Università di Modena e Reggio Emilia

### Marisa Pugliese

Dipartimento Integrato Materno-Infantile  
Settore Psico-sociale  
Università di Modena e Reggio Emilia

### Silvana Quadrino

Psicoterapeuta della famiglia, counsellor didatta  
Istituto CHANGE, scuola di counselling sistemico, Torino

### Nicola Rizzo

Medicina dell'Età Prenatale  
Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente  
Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi  
Università di Bologna

### Gioacchino Scarano

U.O. Genetica Medica e Dipartimento Materno Infantile  
AORN Osp. «G. Rummo», Benevento

### Giuliana Simonazzi

Medicina dell'Età Prenatale  
Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente  
Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi  
Università di Bologna

### Arialdo Vernocchi

Servizio di Medicina di Laboratorio  
Azienda Ospedaliera di Treviglio  
Bergamo



# Indice

<b>Presentazione</b>	XI
<i>Fabrizio Oleari</i>	
<b>Introduzione</b>	1
<i>Dante Baronciani, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti, Giovan Battista Ascone</i>	
<b>Breve guida all'utilizzo del testo</b>	5
<i>Dante Baronciani, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti</i>	
<b>Parlare con i genitori di un bambino nato morto: competenze di comunicazione per superare il silenzio</b>	7
<i>Silvana Quadrino</i>	
1.	
Proposta di un modello di audit	15
<i>Dante Baronciani, Vittorio Basevi, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti, Giovan Battista Ascone</i>	
Premessa – La popolazione sottoposta all'attività di audit – Gruppi multidisciplinari: costituzione, funzioni e metodo di lavoro – Strumenti dell'audit – Modello di analisi regionale dei dati – Il piano di implementazione.	
2.	
Il protocollo di indagine per il nato morto	33
<i>Dante Baronciani, Vittorio Basevi, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti</i>	
Indagini fondamentali – Indagini accessorie – Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come fondamentali – Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come accessorie.	

3. **La cartella clinica del nato morto** 43  
*Dante Baronciani, Vittorio Basevi, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti*  
 Struttura della cartella – Apertura della cartella del «nato morto» e prime procedure al parto – Timing delle indagini post-partum da eseguire sul feto «nato morto» – Guida alla compilazione della cartella – Algoritmi per la compilazione della cartella clinica.
4. **L'indagine anatomico-patologica sulla morte fetale** 63  
*Gaetano Bulfamante, Laura Avagliano*  
 L'autopsia per il riscontro diagnostico – Significato clinico delle lesioni placentari indagate per via anatomica.
5. **Anomalie della morfogenesi e cause genetiche** 101  
*Gaetano Bulfamante, Giacchino Scarano, Dante Baronciani*  
 Definizione delle anomalie della morfogenesi – Brutto o dismorfico? Una diagnostica tra impressioni soggettive e criteri scientifici – Livelli diagnostici: equilibrio tra deontologia e responsabilità medico-legali – Tipologia e algoritmo delle indagini post-partum sul «nato morto» – Le anomalie genetiche e citogenetiche.
6. **Assistenza al travaglio e al parto** 123  
*Francesca Monari, Fabio Facchinetti*  
 Gestione della coppia durante il ricovero – Accettazione – Modalità del parto – Induzione del travaglio – Analgesia in travaglio – Periodo espulsivo e post-partum – Dimissione.
7. **La morte in utero: aspetti psicologici e relazionali** 133  
*Marisa Pugliese*  
 Gli effetti psicosociali della morte endouterina – Le risposte al lutto – La gestione dei professionisti.
8. **Natimortalità e audit: aspetti medico-legali** 141  
*Alessandra De Palma*  
 Audit in caso di nato morto: aspetti medico-legali – Alcuni cen- ni di medicina necroscopica – Usuali adempimenti conseguenti al decesso – Denuncia delle cause di morte – Differenze tra ri- scontro diagnostico e autopsia giudiziaria.
9. **Aspetti epidemiologici** 153  
*Dante Baronciani, Vittorio Basevi, Carlo Corchia*  
 Problemi di classificazione – Problemi relativi alla registrazione dei dati di natimortalità – Natimortalità e mortalità perinatale: quale rapporto? – Una risposta alla complessità: l'audit clinico pe- rinatale.

10.		
Le malattie materne		191
<i>Dante Baronciani, Gaetano Bulfamante, Fabio Facchinetti</i>		
Iperensione – Diabete – Trombofilia – Lupus eritematoso sistemico – Malattia renale cronica – Patologie della tiroide – Colestasi in gravidanza.		
11.		
Condizioni o patologie in corso di gravidanza		215
<i>Domenico Arduini, Laura Avagliano, Antonella Barbati, Mauro Buttarello, Alessandra Di Giovanni, Gian Carlo Di Renzo, Francesca Ferrari, Fabio Facchinetti, Marta Leonardi, Anna Locatelli, Nicola Rizzo, Giuliana Simonazzi, Arialdo Vernocchi</i>		
Gemellarità – Malattie infettive – Inserzioni anomale della placenta – Restrizione della crescita fetale – Incidenti del cordone ombelicale – Emorragia feto-materna.		
12.		
I fattori di rischio		289
<i>Dante Baronciani</i>		
Elevato indice di massa corporea e/o aumento ponderale in gravidanza – Abitudine al fumo – Assunzione di caffeina – Assunzione di alcol – Inquinanti ambientali – Età dei genitori – Disuguaglianze sociali – Etnia e razza – Intervallo tra le gravidanze – Precedente storia ostetrica.		
<b><i>Presentazione del materiale operativo on-line</i></b>		313
La monografia e gli aggiornamenti sono consultabili on-line sul sito internet <a href="http://www.saperidoc.it">www.saperidoc.it</a> o sul portale ministeriale <a href="http://www.ministerosalute.it">www.ministerosalute.it</a> nell'area tematica dedicata alla salute delle donne		
<b><i>Postfazioni</i></b>		317
<i>Guido Coggi; Pierpaolo Mastroiacovo</i>		



## Presentazione

Consultando per prima la *Breve guida all'utilizzo del testo*, il lettore di questo libro si renderà subito conto di avere a disposizione un'esauriva gamma di informazioni su tutti gli aspetti (eziopatogenetici, epidemiologici, clinici e forensi) relativi alla natimortalità, corredati dalla disponibilità di un tempestivo aggiornamento online. Quello che qui si vuole invece indicare sono almeno tre elementi che percorrono sottotraccia tutto il testo.

I tre curatori appartengono a discipline diverse e diverse sono le competenze cui si sono rivolti per combinare i successivi segmenti che compongono il testo. Il primo elemento è dunque costituito dall'intento, consapevolmente ambizioso, di abbattere i confini disciplinari per costituire una competenza che non sia distintamente ostetrica, neonatologico-pediatria e (in questo specifico caso) anatomo-patologica, ma capace di riconoscere, nel binomio madre-figlio e nel percorso gravidanza-parto-puerperio, un progetto assistenziale unico e indivisibile che i curatori non definiscono materno-infantile, ma propriamente *perinatale*. Lo sforzo è stato quello di integrare il prezioso e insostituibile contributo di ogni specifica competenza in un modello unitario che prima interroga se stesso e, poi, fornisce ai genitori la possibile o le possibili risposte in una sintesi condivisa, coerente e onnicomprensiva.

Ma, per poter agire, questo modello interdisciplinare necessita di un *luogo* in cui collocarsi ed esprimersi. Per i curatori del libro, questo luogo – ed è il secondo elemento che propongo di considerare – è il *ciclo dell'audit clinico*, scelto come strumento più appropriato per valutare e accrescere l'efficacia dell'assistenza nella natimortalità. In estrema sintesi, il percorso interdisciplinare dell'audit (declinato nella proposta di questo testo nell'integrazione dei due diversi modelli dell'audit dell'*evento sentinella* e del *topic audit*) offre ai professionisti la possibilità di: definire le informazioni necessarie e le modalità attraverso cui raccoglierle, indicare per gli

interventi assistenziali uno standard di riferimento costruito sulle migliori prove di efficacia disponibili, adottare azioni e strumenti utili a raggiungere quello standard e, alla fine, valutare i risultati dei propri interventi.

Ma l'elemento che, probabilmente, caratterizza in misura maggiore questo libro è il riconoscimento che competenze e abilità comunicative non rappresentano un'opzione personale del professionista chiamato ad assistere un evento avverso come la nascita di un feto morto, ma costituiscono lo strumento senza il quale non è data *qualità* assistenziale. L'evento morte si accompagna sempre a una richiesta, espressa o meno, da parte dei genitori, di sostegno e accoglienza. Rispondere a questa richiesta non è semplice, ma la *fuga* che professionisti *non protetti e sostenuti da competenze adeguate* mettono in atto davanti all'evento avverso in ostetricia non si traduce solo in una relazione di cura negativa per i genitori, ma priva entrambi (genitori e professionisti) – al momento del *commiato* dal percorso assistenziale – della possibilità di avere dato un senso all'esperienza della nascita di un bambino morto.

Sono questi tre elementi che, unitamente alla ricchezza e completezza di informazioni raccolte per la prima volta in lingua italiana, hanno spinto il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali a proporre la diffusione in tutti i punti nascita e nelle anatomie patologiche ad essi collegate del nostro Paese.

**Fabrizio Oleari**

Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria  
Ministero del Lavoro, della Salute  
e delle Politiche Sociali

# *Introduzione*

**DANTE BARONCIANI, GAETANO BULFAMANTE,  
FABIO FACCHINETTI, GIOVAN BATTISTA ASCONE**

## *La dimensione del problema*

Si stima che ogni anno 3,2 milioni di bambini muoiano nelle ultime 12 settimane di gestazione, prima di nascere, a fronte dei 4 milioni di decessi registrati in epoca neonatale.

La stima della natimortalità presenta un ampio range (2,5-4,1 milioni/anno) in quanto la registrazione di questi decessi è tuttora carente a livello internazionale e presenta difficoltà di analisi per le diverse definizioni adottate.

Anche il tasso di natimortalità presenta un'ampia variabilità: da valori inferiori al 5‰ nei Paesi ricchi al 32‰ registrato nei Paesi dell'Asia del Sud e nell'Africa subsahariana.

Una recente analisi, condotta per il progetto europeo Peristat2, ha stimato in Italia, per il 2003, 2.205 nati morti, se si utilizza la definizione ISTAT (con limite a 180 giorni), e 2.937, se si adotta la definizione OMS. I tassi di natimortalità corrispondenti sarebbero 4‰ e 5‰ rispettivamente (Prati, Marini e Cuttini, dati non pubblicati).

Nei Paesi sviluppati il numero di nati morti tende a essere uguale, qualche volta superiore, al totale dei decessi registrati nel primo anno di vita. Il progresso che ha caratterizzato, negli ultimi decenni, l'assistenza perinatale in questi Paesi ha fatto sì che più del 90% delle morti avvenga nel periodo che precede il parto, mentre eventi assai rari (non meno drammatici) sono i decessi che si verificano in corso di travaglio.

Il decremento del tasso di natimortalità osservato in Italia negli ultimi vent'anni è inferiore a quello che ha caratterizzato la mortalità neonatale, e la riduzione della frequenza di tale evento costituisce un importante obiettivo di sanità pubblica.

## *Perché occuparsi di natimortalità*

Una prima motivazione che ha indotto due di noi (Dante Baronciani e Fabio Facchinetti) a occuparsi, in modo specifico, della natimortalità è stata la mancanza di dati regionali e italiani relativi a questo evento. La carenza di informazioni non permette di definire interventi appropriati per ridurre la frequenza dell'evento e della sua ricorrenza.

L'esperienza clinica, maturata negli anni, ci ha portato a formulare l'ipotesi che tale mancanza non fosse solo determinata da incidenti che hanno caratterizzato i flussi informativi nel nostro

Paese (vedi capitolo 9, «Aspetti epidemiologici»), ma da una mancata attenzione assistenziale al tema del nato morto. La mancata esecuzione degli accertamenti necessari e l'insufficiente competenza nell'effettuazione delle indagini autoptiche fetali e nell'esame della placenta determinano la difficoltà a individuare le condizioni associate al decesso (e le eventuali cause).

Se non si individuano tali condizioni, il sistema informativo diventa carente ed è quindi difficile individuare le possibili azioni che siano in grado di ridurre il rischio di natimortalità. Il nato morto rappresenta un'esperienza drammatica, non solo per i genitori, ma anche per i professionisti, specie se si verifica nelle ultime settimane di gestazione. La mancanza di sufficienti conoscenze delle condizioni associate all'evento determina sia un senso di impotenza sia un approccio difensivo che tende a limitare l'indagine di eventuali carenze sul piano assistenziale, che risulterebbe assai utile per ridurre il rischio di ricorrenza.

Le carenze del piano assistenziale determinano inoltre, ed è questione non secondaria, un mancato ritorno informativo alle famiglie. Comprendere i motivi dell'evento è importante sia sul piano relazionale (evitare inutili «sensi di colpa» rispetto a ciò che è successo), sia sulla programmazione del piano assistenziale relativo alle future gravidanze. Porre al centro dell'attenzione le problematiche relative al nato morto significa poter garantire un adeguato supporto alle madri e ai familiari che, troppo spesso, sono lasciati soli di fronte a questo drammatico evento. Per ultimo, va ricordato come il sommarsi di sensi di colpa, approcci difensivi, difetti di informazione sia alla base dell'elevata frequenza con cui la natimortalità sfocia in contenziosi medico-legali, che, oltre a rappresentare un dramma di lunghissima durata per tutti gli attori, diventano un volano per l'innalzamento dei costi complessivi della sanità.

Partendo da queste riflessioni non potevamo che rivolgerci a chi da ben più tempo si interessa a questo problema: un anatomo-patologo con specifiche competenze in ambito perinatale (Gaetano Bulfamante).

### *Come occuparsi di natimortalità*

Da queste riflessioni sono scaturite due esigenze, comprendere lo stato delle conoscenze e definire gli strumenti atti a migliorare la prassi diagnostico-assistenziale:

- Per quanto riguarda il primo punto, un importante riferimento è costituito da recenti revisioni della letteratura. Dalla loro analisi siamo partiti per orientarci su quali temi sviluppare la ricerca della letteratura primaria.
- Per quanto riguarda il miglioramento della prassi assistenziale ci si è riferiti, quale punto di partenza, alle esperienze di Regno Unito, Australia e Nuova Zelanda.

L'analisi delle esperienze, e dei dati di letteratura, evidenzia il ruolo fondamentale dell'audit quale metodologia per affrontare un tema ad alta complessità quale è quello della natimortalità.

Nel caso della natimortalità risultano importanti entrambe le forme di audit: sia quella, da svolgersi da parte dei professionisti che assistono la donna, sull'*evento sentinella* (per ogni decesso è importante chiedersi perché è avvenuto), sia quella da svolgersi, a livello regionale o nazionale, sull'insieme degli eventi per comprendere l'epidemiologia del fenomeno e individuare gli interventi atti a ridurre la frequenza (*topic audit*).

L'approccio multidisciplinare comporta non la semplice sommatoria delle conoscenze ma l'integrazione delle stesse. Allorché si debba costruire una rete causale dell'evento, è neces-

sario che i diversi fattori esistenti vengano discussi per comprendere la plausibilità: la semplice esistenza di un'esposizione (ad esempio, una patologia materna) non può spiegare il decesso se le caratteristiche fetali e placentari non supportano tale ipotesi e, d'altra parte, il semplice riscontro di un'anomalia fetale (malformazione) o placentare (segni di corionamniosite) non è di per sé una causa sufficiente a spiegare un decesso.

L'audit ha bisogno di strumenti e per questo motivo vengono presentate due proposte, adattabili ai singoli contesti, relative al protocollo diagnostico e alla cartella clinica del nato morto.

La proposta relativa al protocollo diagnostico, scaturita dalla revisione della letteratura internazionale su questo tema, contempla indagini di primo livello (da effettuarsi in tutti i casi di decesso) e di secondo livello (da effettuarsi solo in presenza di fattori di rischio o anomalie fetali o placentari).

L'utilizzo di una cartella specifica per il nato morto è condizione essenziale per un corretto audit. Allo stato attuale, nonostante un obbligo legislativo, l'utilizzo di una cartella è sporadico e le poche informazioni sul nato morto si ricavano dalla cartella ostetrica e dai referti. La proposta è quella di utilizzare una cartella semplice e modulare, che non comporti un eccessivo carico di lavoro per i professionisti e la cui compilazione sia facilitata da algoritmi diagnostici (disegnati sulla base dei dati di letteratura).

L'audit ha bisogno di una partecipazione convinta dei professionisti; per far ciò è necessario garantire che, come in tutti i casi di evento sentinella, la discussione sia rivolta a comprendere il fenomeno (e le eventuali carenze assistenziali) piuttosto che a ricercare il colpevole. Inoltre, è importante non svilire questa metodologia di analisi al ruolo di una «procedura burocratica dovuta». Il suo svolgimento non può ridursi a un incontro posticipato di settimane o mesi in cui su una cartella vengono registrate informazioni cliniche e anamnestiche; deve, al contrario, essere un percorso progressivo nel tempo, attivato subito dopo il riconoscimento del decesso del feto e costituente uno dei momenti più profondi dell'atto medico, atto che non si esaurisce nel trattamento terapeutico ma è caratterizzato dalla «presa in cura» del malato, del suo «essere umano», nella totalità di questa affermazione, ricordando che nel nostro caso il soggetto dell'intervento è costituito dall'unità feto-madre-familiari.

Un bambino morto è sempre un'esperienza drammatica per la madre e i familiari. Abbiamo l'obbligo di migliorare le nostre competenze professionali non solo per ridurre la frequenza dell'evento ma anche per non lasciare sole le madri; per questo motivo il testo prevede specifici contributi relativi al piano assistenziale e al supporto psicologico.

Questo testo vuole fornire strumenti e conoscenze per facilitare un processo di audit che, a nostro avviso, dovrebbe rappresentare un metodo per garantire un'abitudine dei professionisti a confrontarsi nei casi difficili (morte materna, morte neonatale, gravi patologie materne e fetali).



# Breve guida all'utilizzo del testo

DANTE BARONCIANI, GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

Questo testo non è un libro di lettura. La natimortalità è un evento relativamente raro e non richiede che «si sappia tutto e subito» ogni qualvolta accada.

Questo testo è una proposta metodologica, rivolta a gruppi multidisciplinari di professionisti, che offre alcuni strumenti di lavoro (dal capitolo 1 al capitolo 8) e una revisione della letteratura scientifica (dal capitolo 9 al capitolo 12) che è stata utilizzata per la «messa a punto» degli strumenti stessi.

Il libro si apre con un contributo di Silvana Quadrino sul tema della comunicazione. Un'apertura apparentemente inusuale rispetto all'obiettivo di fornire strumenti per l'audit perinatale; la scelta è dettata dal fatto che ci è sembrato che le riflessioni dell'autrice colgano appieno le difficoltà che i professionisti devono affrontare allorché si confrontano con la morte fetale.

Quello che vi proponiamo è un *piano di lettura* in quattro fasi:

1. leggere i capitoli relativi all'*audit* e ai suoi strumenti (*protocollo di indagine e cartella clinica*) per definire un proprio piano di lavoro, ovvero quali informazioni raccogliere in caso di nato morto e quali accertamenti programmare. A integrazione di tali capitoli suggeriamo la lettura dei capitoli:
  - *aspetti anatomico-patologici* e significato clinico delle lesioni placentari. Questi accertamenti sono di fondamentale importanza per comprendere le condizioni associate all'evento e le conoscenze dei professionisti clinici a tal riguardo sono spesso carenti;
  - *implicazioni medico-legali* del processo di audit. Uno dei fattori principali di ostacolo alla discussione tra professionisti è il timore delle ricadute sul piano medico-legale; in questo capitolo vengono svolte alcune riflessioni al riguardo.

Una volta che sia stato deciso di implementare un piano di audit può essere utile:

2. leggere i capitoli relativi al *piano assistenziale* e al *supporto psicologico*. La drammaticità dell'evento richiede la formazione dei professionisti per garantire l'appropriatezza degli interventi, sia sul piano clinico che degli aspetti relazionali e comunicativi. Particolarmente utile è riprendere il capitolo di apertura sulle competenze comunicative che è necessario acquisire per migliorare la qualità della relazione con i genitori;
3. leggere il capitolo relativo agli *aspetti epidemiologici* per comprendere meglio dimensioni e complessità del problema;

4. consultare i restanti capitoli qualora si voglia approfondire specifici temi e meglio comprendere il razionale che sta alla base della definizione degli strumenti proposti.

Nei paragrafi seguenti è riportata una breve sintesi dei capitoli.

### *Le regole dell'audit (capitoli 1, 4, 5, 8)*

Viene proposto un modello di audit che integra l'analisi dell'*evento sentinella* e quella propria del *topic audit*. Nel capitolo sono analizzati gli aspetti organizzativi dell'audit (formazione e compiti dei gruppi multidisciplinari), l'utilizzo degli strumenti (cartella clinica e protocollo diagnostico). Particolare attenzione è riservata alle problematiche connesse all'analisi regionale dei dati e alle modalità di implementazione dell'audit.

Nel capitolo 4 vengono analizzate le potenzialità del contributo anatomico-patologico e, in modo innovativo, fornite una serie di conoscenze sul significato clinico delle diverse lesioni placentari. Nel capitolo 5 sono analizzate le associazioni e le problematiche diagnostiche tra natimortalità, anomalie della morfogenesi e alterazioni genetiche. Nel capitolo 8 viene affrontato il nodo delle implicazioni medico-legali tentando di individuare i punti che possono facilitare il processo di audit da parte dei professionisti.

### *Gli strumenti dell'audit (capitoli 2 e 3)*

Vengono descritti gli strumenti dell'audit: cartella clinica e protocollo di indagine diagnostica. L'originalità dei capitoli sta nella proposta di algoritmi diagnostici che siano in grado sia di facilitare la scelta degli accertamenti da effettuare (oltre a quelli considerati di routine), sia di compilare la cartella clinica in modo esaustivo senza per questo determinare un eccessivo carico di lavoro per i professionisti.

### *Il piano di assistenza (capitoli 6 e 7)*

Nel capitolo 6 sono affrontate le modalità più appropriate per indurre il parto dopo la diagnosi di decesso fetale, con particolare attenzione agli aspetti dell'analgesia e al supporto emotivo alla donna. Il capitolo 7 riporta le conoscenze relative agli aspetti psicologici e relazionali connessi all'evento e individua una serie di azioni che possono facilitare la donna e i familiari nell'affrontarlo.

### *Per chi vuole saperne di più (capitoli 9-12)*

Questi capitoli sono il risultato di una revisione narrativa della letteratura (al gennaio 2008) relativamente agli aspetti epidemiologici della natimortalità (capitolo 9) e alle conoscenze sull'associazione tra natimortalità e: malattie materne (capitolo 10), patologie insorte in gravidanza (capitolo 11), fattori di rischio (capitolo 12). L'obiettivo di questi capitoli è fornire una sintesi delle conoscenze disponibili, degli orientamenti della ricerca e costituire il riferimento razionale degli strumenti proposti nell'audit.

### *Strumenti utili via web*

È possibile accedere a una serie di strumenti utili alla conduzione dell'audit attraverso una connessione al sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it), che garantirà l'aggiornamento degli stessi, o al sito [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it) nell'area tematica dedicata alla salute delle donne.

# *Parlare con i genitori di un bambino nato morto: competenze di comunicazione per superare il silenzio*

SILVANA QUADRINO

Il ricordo dominante di molte mamme che ho seguito sia in percorsi psicoterapeutici che in brevi percorsi di counselling dopo un'esperienza di morte del loro bambino alla nascita è il silenzio. Il silenzio invece del pianto del neonato; il silenzio affaccendato dei medici, dell'ostetrica. Il *loro* silenzio, fatto di domande non espresse, di pensieri frammentati e incommunicabili.

Poi, poche parole imbarazzate e commiseranti di un medico, di un'ostetrica; o in altri casi troppe parole, troppe spiegazioni non richieste, troppi numeri, dati, statistiche. Rumori, non comunicazioni.

La carenza del sistema informativo sulla natimortalità di cui si parla nell'introduzione di questo libro è con molta probabilità dovuta anche alle difficoltà comunicative che circondano l'evento: per raccogliere dati significativi in situazioni ad alta intensità emotiva sono indispensabili competenze comunicative che consentano ai professionisti di formulare domande e di rendere possibili le risposte da parte di persone angosciate, incredule, sconvolte; di ascoltare le loro domande e di dare risposte oneste e responsabili; di rendere dicibili pensieri caotici, pensieri rabbiosi, pensieri di colpa ascoltandoli e accogliendoli, senza tentare interventi consolatori o razionalizzanti. È quello che viene definito «ascolto attivo»,<sup>12</sup> che non è una vuota formula buona per ogni occasione, ma un solido apparato di abilità e di competenze che i professionisti sanitari non possono permettersi di non acquisire.

Di fronte all'evento morte i professionisti che non si sentono protetti e sostenuti da competenze adeguate tendono a sfuggire, o a proporre appena possibile l'intervento di un esperto. Effetto dell'impatto emotivo che la morte ha anche sui professionisti più «abituati» a confrontarsi con essa, e che si accresce quando la morte avviene in un contesto destinato ad accogliere la vita. Effetto della difficoltà che si prova di fronte a domande a cui non è (o non è ancora) possibile rispondere («perché è successo?») o di fronte a domande potenzialmente accusatorie e minacciose («perché nessuno ha provato a...?»). Effetto della sensazione di insicurezza e di mancanza di tutela che porta i professionisti a un atteggiamento sempre più difensivo e sempre meno di avvicinamento e di dialogo con i pazienti.

Sono difficoltà che sommandosi si potenziano: il coinvolgimento emotivo, come segnalano spesso i professionisti sanitari durante i corsi di counselling, riduce invece di accrescere la capacità di dialogo con i pazienti, rende più difficile rispondere in modo efficace e professionale alle richieste e alle domande; e più ci si sente incapaci di rispondere, più ci si difende, a

volte diventando aggressivi, accrescendo così il rischio che pazienti e familiari percepiscano un atteggiamento di scarsa attenzione, di scarsa accoglienza, di scarsa umanità.

«Uscirà viva la bambina?» chiede una madre che sta partorendo alla ventiquattresima settimana di gravidanza al ginecologo che la sta preparando al parto.

«Probabilmente uscirà viva, ma potrebbe morire subito, o vivere e restare handicappata per sempre, *lei lo sa?*» risponde il medico.

Su quel *lei lo sa?* la madre inanella pensieri di rabbia e di odio per tutto il tempo di ricovero della sua bimba in TIN.<sup>3</sup>

Nella storia, quella bimba sopravvive. Con quale futuro, non lo sappiamo. Ma se fosse morta, come avrebbe potuto proseguire il dialogo fra quel professionista e la mamma? Quali possibilità per lui di indagare sulle eventuali concause dell'evento, e comunque di raccogliere informazioni in modo scientificamente corretto e *relazionalmente accettabile*, dopo un avvio così disastroso della relazione?

E quali possibilità per la madre di permettersi domande magari assurde, di esprimere la sua incredulità, di accusare anche, se il professionista che ha di fronte non dimostra di essere capace di accogliere quelle emozioni, di aiutarla fin da subito a dare senso a ciò che le sta accadendo, di occuparsi di *lei* oltre che del suo parto?

In assenza di questo dialogo, ecco snodarsi le carenze che vengono segnalate nell'introduzione:

- carenza nelle indagini sulle condizioni cliniche associate al decesso;
- carenza nel ritorno informativo alle famiglie;
- carenza nella programmazione del piano assistenziale in caso di future gravidanze;
- carenza nel supporto alla madre e alla famiglia.

E, attenzione: leggiamo «supporto» e automaticamente traduciamo: intervento dello psicologo. Anche questa tentazione di delega rischia di contribuire all'impovertimento dello scambio informativo-relazionale fra i professionisti sanitari e la famiglia. Eventi legati alla fisicità – la nascita come la malattia come la morte – richiedono, come sottolinea Patrizia Rubbini Paglia,<sup>4</sup> il coinvolgimento attivo dei curanti nella comunicazione e nella relazione con il paziente e con i familiari «in tutte le fasi in cui il linguaggio somatico predomina su quello mentale». È al medico, all'ostetrica, all'infermiere che spettano i compiti gravosi ma irrinunciabili della prima informazione, del primo ascolto, della prima proposta di «provare a capire insieme» cosa può essere successo. In quei primi scambi il materiale reciprocamente informativo può essere ricchissimo: certamente impastato di emotività, ma imperdibile sia ai fini dell'indagine clinica che ai fini di un avvio precoce della resilienza, cioè della capacità di includere anche l'evento drammatico in una vita che prosegue e che mantiene il suo senso.<sup>5</sup> Il successo degli interventi successivi (indagini diagnostiche, costruzione di un piano assistenziale in vista di gravidanze successive) è strettamente legato alla comparsa di atteggiamenti di resilienza, in particolare al superamento della condizione di *vittime* (del caso, degli errori di altri, della propria negligenza) che sembra invece permanere anche a distanza di anni in coppie che hanno attraversato l'esperienza della morte alla nascita del loro bambino senza affiancamento adeguato.

Un altro aspetto di cui è necessario tenere conto è il fattore temporale: la morte endouterina o perinatale è un evento che si snoda nel tempo, attraversa fasi cruciali, picchi esperienziali ed emotivi in cui sono coinvolti professionisti diversi. La storia di una morte in utero o in fase perinatale può cominciare con una visita al pronto soccorso fatta «per scrupolo» da una madre che non ha ancora realizzato la gravità della situazione; può cominciare con un esame

ecografico che evidenzia uno stato di sofferenza o una malformazione del feto non rilevati prima di allora; può cominciare nel corso di un parto fino a quel momento normale. Il professionista che assiste la madre in queste fasi si confronta con compiti comunicativi e relazionali di estremo impegno, che non può rimandare né delegare, e che cambiano con il cambiare della situazione e con il cambiare degli obiettivi della comunicazione. Ci sono comunicazioni per informare la madre e la coppia di ciò che sta avvenendo (probabile morte del bambino in utero, malformazione incompatibile con la vita, ecc.); comunicazioni per l'informazione e il consenso agli interventi previsti; comunicazioni nel corso di un incidente in fase perinatale. Comunicazioni nella fase immediatamente successiva alla nascita. Comunicazioni nella fase di dimissione della madre.

Ognuno di questi scenari vede coinvolti professionisti, madre e familiari significativi. In ognuno di essi il professionista non è solo una fonte di informazioni tecniche, ma il destinatario naturale di frammenti di informazione, di tentativi di spiegazione, di racconti spezzati che si riveleranno di estrema importanza per costruire poi gli interventi successivi, dalla raccolta più strutturata di dati sulle condizioni associate all'evento alla programmazione del piano assistenziale in vista di gravidanze future.

Acquisire competenze comunicative non significa assumersi il compito che spetterà poi, se necessario e se richiesto, allo psicologo o allo psicoterapeuta: significa assumere il proprio ruolo professionale, e i compiti a esso legati, in modo totale. A seconda del ruolo e della specificità professionale, ogni sanitario è tenuto per etica e per deontologia:

- a rispondere alle domande e alle richieste che gli vengono fatte;
- a non dire bugie;
- a non fare o dire nulla che possa produrre danni;
- a tutelare il benessere globale del paziente;
- ad aiutarlo a orientarsi e a prendere decisioni nel campo della salute;
- a facilitare l'attivazione delle risorse individuali e familiari;
- a non improvvisare interventi che non gli competono.

Il paziente ha, invece, dei diritti:

- di essere spaventato;
- di essere confuso;
- di essere irragionevole;
- di non capire;
- di non sapere, o (che fa lo stesso) di credere di sapere;
- di non reagire nel modo desiderato dai professionisti.

Nell'incontro fra il paziente e il professionista è a quest'ultimo che spetta il compito di fare quanto è possibile per raggiungere almeno un obiettivo irrinunciabile: mantenere valida e positiva la relazione di cura, e di conseguenza aperto e praticabile il canale comunicativo.

### *Qualcosa non sta andando come dovrebbe: come dirlo alla mamma?*

I momenti che portano alla svolta drammatica che trasforma una gravidanza in un evento luttuoso hanno tutte le caratteristiche dell'evento traumatico, e come tali vanno gestiti dai professionisti, in modo da proteggere per quanto possibile la madre e gli altri familiari dagli ef-

fetti più devastanti dell'esperienza traumatica. La competenza comunicativa è lo strumento indispensabile per non aggiungere trauma al trauma, e anche per rendere meno gravoso il compito dei sanitari che affrontano insieme alla madre un momento così drammatico.

Nel momento in cui un professionista, durante un'ecografia, in pronto soccorso o in sala parto, ha il sospetto o la certezza di un rischio imminente per la vita del bambino, o di una morte in utero già avvenuta, si trova di fronte a un compito che non può eludere o rinviare: deve dirlo alla madre.

La comunicazione di cattive notizie, in particolare la comunicazione di morte, fa parte delle esperienze inevitabili di ogni professionista sanitario. Negli ultimi anni è diventato sempre più evidente che solo se si è preparati a farlo si riducono gli effetti di stress emotivo che ne derivano, con vantaggio per la salute mentale dei professionisti oltre che per la qualità della relazione con i pazienti e con i familiari.<sup>6-8</sup>

Se si chiede a medici e infermieri quale è la loro maggiore difficoltà di fronte alla comunicazione di morte, la risposta più frequente è «trovare le parole giuste». Solo se proviamo a chiederci «le parole giuste *per chi?*» diventa evidente che non esistono parole giuste in astratto: bisogna saper trovare le parole giuste per quella persona in quel momento. E per trovarle bisogna aver prima definito con chiarezza quale è *l'obiettivo* di quelle parole.

Ci sono obiettivi impossibili che ostacolano la chiarezza della comunicazione e danneggiano la qualità della relazione: obiettivi dettati dalle migliori intenzioni, come non spaventare, tranquillizzare, non far soffrire; oppure obiettivi difensivi e autoprotettivi come risolvere in fretta un compito imbarazzante, non farsi coinvolgere emotivamente, non rischiare l'accusa di «non aver detto tutto».

L'obiettivo primario di una comunicazione professionalmente corretta in una situazione drammatica e imprevista deve essere quello di *dar modo al paziente di orientarsi e comprendere* ciò che sta succedendo: e se ciò che sta succedendo è drammatico non possiamo sperare di non far soffrire, e neppure di ottenere reazioni pacate e rilassate.

Perché la madre possa anche solo minimamente orientarsi nel corso di un'esperienza che sta sconvolgendo il suo corpo e la sua vita, la sua immagine del futuro, le sue aspettative e le sue emozioni è necessario che chi la assiste sappia svolgere in modo competente una prima azione *informativa*.

L'informazione nel corso di una esperienza traumatica deve essere:

- sincera (non menzognera);
- essenziale (limitata a poche informazioni accuratamente scelte);
- professionale (mantenuta rigorosamente entro i confini del proprio ruolo);
- centrata sul presente (non ancora estesa alle possibili cause o a ciò che succederà dopo).

Ogni evento traumatico spezza l'abituale asse temporale in cui ci muoviamo rassicurati dalla prevedibilità degli avvenimenti: in un presente inatteso, doloroso, pauroso, incontrollabile diventa impossibile dedicare pensieri al passato o al futuro. Per questo è meglio limitarsi in questa fase *alle sole informazioni essenziali su ciò che sta accadendo e su ciò che accadrà nei momenti immediatamente successivi*.

Se deve essere comunicata la morte del bambino, l'informazione deve essere data in modo diretto e senza perifrasi. Il concetto di morte non è mitigabile, richiede una comunicazione dignitosa e sincera. La comunicazione deve essere il più concisa possibile: ci sono molte cose che il professionista ha l'obbligo di dire, ma non è né opportuno né utile dirle tutte in una volta. È importante, invece, dare modo alla madre di formulare spontaneamente, se ci riesce,

qualche domanda: nessuno può sapere al suo posto cosa le serve innanzitutto sapere o capire in quel momento.

Uno spazio breve di silenzio permette molto spesso alla madre di fare la sua domanda: quella che è importante per lei. È a quella che si collegherà il professionista, per proseguire il suo intervento informativo. Potrebbe essere una domanda apparentemente assurda, nata dalla necessità di rassicurarsi e negare la gravità della situazione («Ma stanotte si muoveva tantissimo, non può essere che ha preso il giorno per la notte e adesso sta solo dormendo?») ha detto una mamma all'ostetrica dopo la comunicazione di morte del feto in utero; l'ostetrica ricorda ancora quanto le è stato difficile ribadire la certezza della diagnosi senza svalutare o ignorare la domanda della madre); potrebbe essere una domanda aggressiva («Scusi, ma come fa a essere sicuro, perché non chiama qualcun altro, perché non avverte il primario?») si sentono dire talvolta i medici più giovani o, indipendentemente dall'età, i medici donna).

Qualunque sia la domanda, e anche se domande non ne vengono fatte, l'obiettivo del professionista resta comunque quello di orientare e affiancare la madre in un evento che non può non affrontare, ma che non deve (non dovrebbe) essere costretta ad affrontare da sola.

Nel ricordo delle madri che hanno attraversato esperienze di questo tipo, la presenza di un professionista capace di rispondere alle loro domande, di dare spiegazioni comprensibili, di non lasciarsi travolgere dalle loro reazioni emotive e contemporaneamente di non reprimerle e di non svalutarle rappresenta sempre il punto di forza che ha permesso loro di sopportare la drammaticità della situazione.

### *Cosa dire alla madre (e poi a entrambi i genitori) dopo il parto?*

Parlare a una madre che ha partorito un bambino morto è difficile per tutti. C'è una sensazione di inutilità (cosa potrei dirle, che non sia inutile o banale? si chiedono i professionisti), di imbarazzo, il timore di essere inopportuni. È una reazione naturale, ma rischia di amplificare la solitudine e lo sconforto: una persona che sta vivendo un'esperienza di perdita così drammatica non è in grado di chiedere conforto; spesso addirittura sembra rifiutarlo, allontana chi cerca di avvicinarsi, dice di non voler parlare.

Il professionista sanitario dovrebbe essere in grado di *accogliere e contemporaneamente ridimensionare* questa richiesta: il compito di cura che gli compete richiede anche una gestione corretta delle reazioni al trauma. In questa fase l'obiettivo delle comunicazioni con i genitori traumatizzati deve essere la *facilitazione della ripresa di contatto* con il mondo esterno. Limitarsi ad accettare il rifiuto di contatto e di scambio, in attesa che spontaneamente emerga una maggiore disponibilità alla comunicazione, rischia di essere troppo poco. Anche perché pian piano si finisce per limitare gli scambi alle comunicazioni strettamente legate ai procedimenti assistenziali (farmaci, medicazioni, documenti da compilare, ecc.), accrescendo così la distanza emotiva e la sensazione di non riuscire a superarla.

Quando è possibile, è opportuno che la persona che ha seguito per prima la madre, o comunque uno dei professionisti che le sono stati vicini fin dall'inizio, si assuma il compito di referente principale della comunicazione. È molto importante parlarle brevemente del bambino, per facilitare la presa di contatto cognitiva con la realtà della nascita e della morte del piccolo; in particolare è utile dire dove è stato portato, e segnalare che se la madre sente di desiderarlo può vederlo e tenerlo in braccio.

Questa proposta richiede una grande attenzione e delicatezza: è facilissimo trasformare la proposta in consiglio, o in obbligo, violando senza rendersene conto il fragile equilibrio emo-

tivo della madre che può sentirsi tenuta ad affrontare anche questa prova pur sentendo di non averne la forza. Il professionista deve saper tenere sotto controllo i propri pregiudizi su cosa è bene e su cosa è giusto che la madre faccia in quei momenti: solo così la sua comunicazione sarà davvero aperta e accogliente.

Può essere utile esplicitare alla madre che «alcune mamme trovano un po' di conforto nel vedere e tenere in braccio per qualche minuto il bambino», e che «non è così per tutte». La domanda «lei in questo momento riesce a capire se potrebbe farle bene vederlo?» si rivela in genere sufficiente a permettere alla madre di dire a se stessa, prima ancora che al professionista, se desidera o no questo momento di addio, se vuole la presenza di qualcun altro e di chi (in qualche caso la madre ha chiesto di non avere vicino il marito ma l'ostetrica che l'aveva assistita, o un'infermiera. Scelte da rispettare vietandosi rigorosamente di trarne deduzioni o interpretazioni sulla relazione di coppia).

Nelle ore successive chi si avvicina alla madre dovrebbe evitare frasi banalmente compassionevoli o incoraggianti. È invece importante dire *sempre* qualche parola che dimostri attenzione e capacità di «vedere» la sua sofferenza, e che segnali contemporaneamente la disponibilità del professionista a rispondere alle richieste. La capacità di fare richieste ricompare infatti gradualmente con la ripresa del contatto con la realtà: è importante facilitarla segnalando con discrezione ma con continuità la propria presenza e la propria disponibilità.

### *Perché è successo? Dalle colpe alla storia*

La ripresa di contatto con la realtà non è una fase all'interno di una sequenza ordinata di reazioni sempre più adattative: la confusione e il disorientamento iniziali ricompaiono a ondate anche nei giorni successivi, seguiti da momenti in cui «il peggio sembra essere passato» e i genitori sembrano avviati all'accettazione del lutto; poi ecco che talvolta si fa strada l'esigenza ripetitiva e ostinata di ricostruire con i sanitari le tappe di ciò che è avvenuto, di ritrovare le parole che sono state dette, le cose che si sono viste, i possibili errori e le responsabilità possibili.

L'esigenza di dare un senso a ciò che è avvenuto, che come si è detto è l'elemento fondante del processo di resilienza, richiede anche questo faticoso percorso mentale di riesame degli avvenimenti, di ricostruzione dei fatti, di costruzione di ipotesi e di spiegazioni causali. In questo percorso compaiono idee, sospetti o interpretazioni dei fatti che se non vengono confrontati con un professionista attento e competente rischiano di trasformarsi in convinzioni radicate. Sensi di colpa per qualcosa che la madre pensa di avere fatto o non fatto, la convinzione di essersi fidati troppo di un professionista incompetente, il ricordo di una frase che si è incisa nella memoria e finisce per essere la spiegazione di tutto.

«Quando ho abortito l'ostetrica mi aveva detto che rischiamo di non avere più bambini, e infatti...» ricorda nel corso di un colloquio con il genetista una giovane donna dopo la morte in utero del suo bambino alla ventiseiesima settimana di gravidanza. L'aborto di cui parla è un'esperienza giovanile dolorosa, che però non ha relazione con la sindrome che ha portato alla morte del bambino di cui si sta parlando, e su cui il genetista sta indagando. Il permanere di quella convinzione però stava rendendo poco produttiva l'indagine del medico, che per la mamma non aveva un reale significato: cercare «altre» cause oltre a quella che era per lei la sola e la vera – l'aborto – non era un obiettivo comprensibile per lei, e la sua collaborazione all'indagine era di conseguenza scarsa e poco convinta.

La necessità dei genitori di dare un senso alla morte del loro bambino in utero o in fase perinatale richiede un percorso accompagnato, che può incrociarsi favorevolmente con l'esigenza

dei sanitari di raccogliere dati sulle condizioni associate all'evento sia a fini epidemiologici che a fini di prevenzione, di assistenza e di impostazione di azioni per salvaguardare una futura gravidanza.

La tendenza a raccogliere questi dati in un unico momento, spesso a distanza di tempo (giorni, settimane...) dall'evento, comporta non pochi svantaggi: per cominciare, spesso il professionista che effettua questo tipo di colloquio non ha avuto contatto diretto con la madre nelle fasi precedenti, e rischia di proporre una relazione di tipo prevalentemente tecnico (domande preordinate, formulari rigidi, scarso spazio per raccogliere aspetti narrativi, ecc.) che non facilita lo scambio. Inoltre inevitabilmente rivolge domande che sono già state fatte da altri, e a cui i genitori hanno già risposto: questo impoverisce quasi sempre le risposte, e raffredda ulteriormente il clima relazionale. In più, non dispone di quei frammenti di ricordi, di ricostruzioni, di collegamenti causali che sono sicuramente comparsi negli scambi fra la madre e i professionisti che l'hanno assistita nelle diverse fasi della nascita del bambino e che potrebbero aggiungere informazioni utili, o richiedere precisazioni e informazioni aggiuntive per non trasformarsi in convinzioni errate che potrebbero ostacolare l'adesione alle proposte terapeutiche successive.

La condivisione di competenze comunicative da parte di tutti i professionisti che si occupano di un caso di morte in utero o perinatale può rendere possibile l'uso di una *cartella delle comunicazioni*<sup>9</sup> condivisa che, compilata da ogni professionista nel momento in cui dispone di dati, informazioni, comunicazioni significative riferite dalla madre o da qualcuno dei familiari, può costituire la traccia su cui costruire ogni intervento successivo.

Il momento della dimissione può così trasformarsi in un momento importante di condivisione di una storia di cui il professionista ha la traccia, le parole chiave, i punti di svolta. A partire da questi, potrà ricostruire con i genitori la storia di quei giorni e segnalare un commiato che dà identità, esistenza e realtà alla loro esperienza e al bimbo morto.

Gli appuntamenti successivi, le eventuali comunicazioni dopo l'esame autoptico, l'incontro con il genetista, ecc., diventano in questo modo non proposte di routine, più utili ai sanitari per «le loro ricerche e i loro libri» che non ai genitori (la frase è di due genitori che hanno rifiutato di incontrare i sanitari dopo la morte del loro bambino), ma le tappe di un percorso che va oltre l'esperienza di morte e favorisce la ripresa della vita.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bert G, Quadrino S. Il counselling sistemico. Fondamenti teorici e metodologici. Torino: Edizioni Change, 2003.
2. Quadrino S. Il pediatra e la famiglia. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2006.
3. Parrella V. Lo spazio bianco. Torino: Einaudi, 2008.
4. Rubbini Paglia P. La relazione famiglia-équipe curante come possibile risorsa di fronte alla morte del bambino affetto da tumore. In: Andolfi M, D'Elia A, eds. Le perdite e le risorse della famiglia. Milano: Raffaello Cortina, 2008.
5. Cyrulnik B, Malaguti E. Costruire la resilienza: la riorganizzazione positiva della vita e la creazione di legami significativi. Trento: Erickson, 2005.
6. Buckman R. La comunicazione della diagnosi in caso di malattie gravi. Milano: Raffaello Cortina, 1992.
7. Mehra MR, Uber PA, Ventura HO. Death messengers. *BMJ* 2007; 335: 1296-7.
8. Lacey JT, Eberhardt TL. Breaking bad news: a review of the literature. *JAMA* 1996; 276: 496-502.
9. Quadrino S. Se le parole lasciano tracce. La parola e la cura 2008; 10.



# 1.

## *Proposta di un modello di audit*

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI, GAETANO BULFAMANTE,  
FABIO FACCHINETTI, GIOVAN BATTISTA ASCONE

### *Premessa*

La diagnosi dell'etiopatogenesi della morte fetale ha tre obiettivi fondamentali:

- la corretta comunicazione ai genitori della causa del decesso e le informazioni relative alla programmazione di una futura gravidanza (rischio di ricorrenza e piano assistenziale);
- il miglioramento delle conoscenze epidemiologiche relative alla natimortalità e l'individuazione sia degli interventi atti a ridurre la frequenza del fenomeno sia degli eventuali ambiti di ricerca;
- la rilevazione di eventuali criticità nel piano assistenziale e l'individuazione degli interventi per la loro rimozione.

Nel capitolo relativo alle conoscenze epidemiologiche (capitolo 9) verrà affrontato il ruolo che l'audit clinico\* può assumere nell'analisi dei casi di morte fetale. Questa metodologia epicritica si pone a ponte tra il mero riconoscimento di singoli quadri patologici e l'analisi dell'efficacia e dell'efficienza dei percorsi di gestione del malato e delle strutture sanitarie. I suoi risultati possono produrre ricadute positive (sanitarie, sociali, gestionali) sia per i singoli soggetti coinvolti nella perdita di una gravidanza, che per la collettività.

Le difficoltà nel condurre un audit relativo alla natimortalità possono essere determinate da:

- insufficienti elementi di conoscenza (incompletezza dell'anamnesi e degli accertamenti effettuati, insufficienti competenze specifiche dei professionisti coinvolti);
- mancanza degli standard di riferimento. La rarità di alcune condizioni non permette sempre di potersi confrontare con la migliore pratica clinica. Ciò comporta problemi importanti allorché si vogliono individuare i fattori evitabili.

Una possibile risposta a tali difficoltà è stata individuata nell'integrazione tra le due forme tradizionali di audit:

---

\* Per *audit clinico* si intende «una metodologia di valutazione che permette, attraverso l'impiego di determinati criteri, di confrontare le procedure assistenziali a degli standard riconosciuti, allo scopo di misurare la qualità di queste procedure e dei risultati dell'assistenza, con l'obiettivo di migliorarli».

- *l'audit dell'evento sentinella*:\* l'audit sul singolo caso clinico ha la possibilità di ottimizzare sia il piano di valutazione diagnostica sia la comunicazione nei confronti della famiglia e, nello stesso tempo, di migliorare la qualità delle informazioni che vengono centralizzate nel *topic audit*.
- *il topic audit*:\*\* la rarità delle esposizioni e degli eventi rende necessaria l'analisi cumulativa dei casi rispetto agli standard. I risultati del topic audit sono, a loro volta, di fondamentale importanza anche nello svolgimento dell'audit dell'evento sentinella.

### *La popolazione sottoposta all'attività di audit*

A livello internazionale, come riportato nel capitolo 9 sulle conoscenze epidemiologiche, esistono diverse definizioni di «nato morto» in relazione all'età gestazionale. La legislazione italiana prevede che il cut-off che distingue l'aborto spontaneo dal nato morto sia posto a 180 giorni. Se si assume tale limite risulta difficile il confronto con molte statistiche internazionali.

Sulla base di quanto riportato nel capitolo sopracitato si ritiene utile che l'attività di audit, salvi restando gli obblighi di legge sulla dichiarazione ufficiale di nato morto, sia applicata a:

- *aborti tardivi*: feti di età gestazionale (al parto) compresa tra 22 e 23<sup>+6</sup> settimane o peso > 400 g (se non si conosce l'età gestazionale);
- *nati morti*: feti di età gestazionale (al parto) uguale o superiore a 24 settimane o peso > 500 g (se non si conosce l'età gestazionale).

Tali definizioni si applicano indipendentemente dalla data di morte in utero (conosciuta o presunta).

In entrambi i casi la morte riguarda «il prodotto del concepimento completamente espulso o estratto dalla madre, che non mostri alcuna evidenza di vitalità quale il respiro spontaneo o, dopo stimolazioni, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale, o quando l'autopsia non evidenzia nei polmoni» (definizione OMS).

Di seguito sono riportate alcune raccomandazioni relative all'organizzazione dell'audit perinatale. Il documento di riferimento è costituito dalle Linee Guida della Società Perinatale di Australia e Nuova Zelanda.<sup>1</sup>

### *Gruppi multidisciplinari: costituzione, funzioni e metodo di lavoro*

#### **La costituzione del gruppo multidisciplinare a livello locale**

L'attività di audit richiede il confronto tra le conoscenze dei diversi professionisti coinvolti nel processo assistenziale e diagnostico.

Il gruppo multidisciplinare dovrebbe essere costituito in ogni punto nascita e dovrebbe prendere in esame tutti i casi di decesso fetale (secondo la definizione precedentemente riporta-

---

\* *Eventi sentinella* sono quelle condizioni in cui il verificarsi di un singolo caso di malattia o disabilità o una singola morte prematura giustifichi la domanda: «Perché è accaduto?».

\*\* Nel *topic audit* la pratica attuale viene confrontata con la (migliore) pratica standard, basata su prove di efficacia desunte dalla ricerca scientifica o su consenso di esperti; l'assistenza viene quindi valutata in rapporto a un punto di riferimento, stabilito in modo esplicito sulla base delle prove di efficacia disponibili.

ta). Nel caso di punti nascita di piccole dimensioni il gruppo può essere costituito aggregando diversi ospedali.

Il gruppo multidisciplinare dovrebbe comprendere stabilmente: ostetrico-ginecologi (con interesse in ambito ostetrico), ostetriche, neonatologi/pediatri, anatomo-patologi (preferibilmente con competenze specifiche feto-neonatali) mentre altri professionisti (laboratori, radiologi, medici legali, psicologi, ecc.) possono essere coinvolti per il singolo caso.

### **Funzioni e metodo di lavoro del gruppo multidisciplinare a livello locale**

Le funzioni che il gruppo deve assolvere sono:

- la revisione del singolo caso di aborto tardivo o nato morto;
- la definizione della causa di morte secondo la classificazione utilizzata (ReCoDe modificata);<sup>2</sup>
- la *valutazione* delle circostanze specifiche del decesso analizzando il processo assistenziale e i fattori che possono aver contribuito alla morte del feto e, sulla base di tali considerazioni:
  - la *definizione di raccomandazioni* per migliorare la qualità dell'assistenza (avendo cura di coinvolgere tutti i professionisti che non fanno parte del gruppo di lavoro);
  - l'implementazione degli interventi atti a garantire l'adozione delle raccomandazioni stesse;
- l'invio della sintesi dei dati al centro regionale al fine di redigere un rapporto confidenziale regionale;
- il coordinamento delle attività di supporto alla famiglia comprendendo sia il processo di comunicazione (rischio di ricorrenza e piano assistenziale per una futura gravidanza), sia il follow-up delle famiglie.

L'audit sul singolo caso dovrebbe essere condotto quanto prima possibile, compatibilmente con le conoscenze acquisite, sia per evitare una perdita di informazioni (accertamenti ulteriori non richiesti per mancata discussione del caso, difetti nella registrazione dei dati), sia per non prolungare eccessivamente i tempi della comunicazione alla famiglia.

È opportuno che siano svolte riunioni periodiche, anche congiuntamente ad altri gruppi multidisciplinari (ad esempio, quelli dei centri afferenti a un punto nascita di riferimento), al fine sia di valutare l'andamento della natimortalità in una determinata area geografica sia di sottoporre a discussione i casi complessi (in particolare quelli per i quali non è stato possibile formulare una diagnosi sulla causa di morte).

### **La costituzione del gruppo multidisciplinare a livello regionale**

Le caratteristiche della costituzione del gruppo multidisciplinare a livello regionale sono analoghe a quelle descritte a livello locale; è opportuno che del gruppo faccia parte un professionista con competenze epidemiologiche in ambito di medicina perinatale.

### **Funzioni e metodo di lavoro del gruppo multidisciplinare a livello regionale**

Il gruppo dovrà analizzare le schede inviate dai diversi punti nascita. Le funzioni che il gruppo deve assolvere sono:

- la validazione della causa di morte, secondo la classificazione utilizzata (ReCoDe modificata), proposta dal gruppo multidisciplinare locale; potrà essere necessaria, prima della registrazione dei dati, la richiesta di eventuali specifiche e approfondimenti ai centri invianti;

- la validazione delle segnalazioni, da parte dal gruppo multidisciplinare locale, di inappropriata assistenza;
- l'elaborazione e analisi dei dati regionali e la pubblicazione annuale di un Rapporto confidenziale sulla natimortalità (integrato con il flusso derivante dai Certificati di Assistenza al Parto);
- sulla base dell'analisi dei dati, la definizione di raccomandazioni per migliorare la qualità dell'assistenza a livello regionale;
- l'implementazione degli interventi atti a garantire l'adozione delle raccomandazioni stesse.

### Garanzie di privacy

Il lavoro del gruppo deve necessariamente svolgersi in un'atmosfera di collegialità, confidenza e sicurezza tale da incoraggiare i professionisti coinvolti a comunicare esplicitamente e onestamente le proprie considerazioni.

Il punto più critico appare quello dell'audit svolto a livello locale, poiché il livello regionale della procedura si svolge nell'anonimato dei dati di provenienza del caso. Nel singolo ospedale è, al contrario, molto difficile, se non impossibile, analizzare un caso senza conoscere i nomi dei professionisti coinvolti nell'assistenza. Appare indispensabile:

- affidare l'attività dell'audit clinico a medici che, oltre ad avere elevato profilo professionale e umano, siano largamente riconosciuti come «eticamente corretti»;
- far comprendere diffusamente le finalità del «risk management» e le sue differenze dall'«indagine disciplinare interna»;
- chiarire che il riferimento della commissione di audit non è in via diretta la magistratura dello Stato ma il direttore sanitario della struttura in cui si è registrato il caso; a quest'ultimo spetta, sulla base di motivate segnalazioni, decidere se quanto emerso da un'indagine retrospettiva (audit clinico) sia sufficiente e proprio per trasmettere gli atti (la cartella clinica e non le conclusioni della commissione di audit) all'autorità giudiziaria.

## Strumenti dell'audit

### La cartella clinica del nato morto

Il Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri (9 luglio 1999)\* indicava la necessità di registrare i dati del nato morto su una cartella clinica; questo indirizzo è tuttora sporadicamente applicato e nella maggioranza dei punti nascita le poche informazioni disponibili sono registrate sulla cartella ostetrica (senza alcun intervento da parte del neonatologo). La Società Italiana di Neonatologia ha suggerito l'utilizzo di una cartella clinica del nato morto che, tuttavia, è assai carente di informazioni per quanto riguarda l'anamnesi ostetrica.\*\*

Il modello di cartella proposto per l'audit è costituito da tre sezioni (vedi capitolo 3):

- *Prima sezione*: registrazione sintetica dei dati utili alla classificazione della causa di morte e alla rilevazione di eventuali inappropriatazze registrate nell'assistenza. Le informazioni

---

\* Art. 1: «L'esito degli accertamenti anamnestici, obiettivi e strumentali, anche in caso di risultato negativo deve essere registrato nella cartella neonatale di tutti i nati, vivi o morti».

\*\* Gruppo di Lavoro di Genetica Clinica e Dismorfologia della Società Italiana di Neonatologia. «Il nato morto». <http://www.neonatologia.it/>

contenute in tale sezione costituiscono l'integrazione dei dati rilevati nel Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) e costituiscono la base informativa dell'Indagine Confidenziale regionale (*topic audit*). I dati dovranno essere centralizzati in forma anonima utilizzando un link alle sezioni del CedAP che non contengono dati sensibili.

- *Seconda sezione*: è costituita da fogli bianchi. La compilazione di questa sezione è «guidata» da algoritmi diagnostico-assistenziali che dovrebbero facilitare l'attività di audit clinico (dell'evento sentinella). La completezza e qualità dei dati rilevati in questa sezione è di fondamentale importanza per l'audit svolto a livello locale (*audit evento sentinella*).
- *Terza sezione*: costituita dai referti delle indagini effettuate.

La qualità nella compilazione della cartella (completezza dei dati) è valutata dal gruppo multidisciplinare locale che potrà chiedere ai diversi professionisti coinvolti le opportune integrazioni. È ipotizzabile che la cartella del nato morto sia allegata, per l'archiviazione, a quella materna.

## Il protocollo delle indagini diagnostiche

Lo stesso Decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri (9 luglio 1999)\* che indicava la necessità di una cartella clinica, stabiliva la necessità di procedere agli accertamenti clinici (compresa l'effettuazione di fotografia), radiologici e autoptici in caso di nato morto.

L'incompletezza delle indagini diagnostiche è uno dei principali determinanti delle difficoltà registrate nella classificazione delle cause di natimortalità (vedi capitolo 9).

Il protocollo proposto, derivante dall'analisi di più linee-guida, propone una serie di accertamenti fondamentali, da attuarsi routinariamente in tutti i casi di decesso fetale, e una serie di indagini accessorie che possono essere effettuate in casi specifici (vedi capitolo 2 per una dettagliata analisi del protocollo).

I professionisti che assistono la donna sono responsabili dell'applicazione del protocollo per garantire l'effettuazione degli accertamenti fondamentali (minimo set). Nelle ore successive al ricovero è opportuno che vengano coinvolti i professionisti del gruppo multidisciplinare al fine di individuare eventuali approfondimenti diagnostici.

Nella sezione on-line di questo volume ([www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)) è disponibile una serie di strumenti che possono facilitare l'adozione del protocollo, quali: modulistica per la richiesta degli accertamenti, raccomandazioni per l'effettuazione di fotografie del feto e radiografia dello scheletro, fogli di lavoro per la descrizione macroscopica della placenta e annessi, tabelle di riferimento per la valutazione auxometrica del feto e dei suoi organi, documentazione iconografica.

## La revisione delle conoscenze

Le caratteristiche della natimortalità comportano l'impossibilità di adottare quanto proposto dall'Evidence-Based Medicine per la definizione della gerarchia dei livelli di evidenza degli studi.

La definizione della proposta di protocollo diagnostico e degli algoritmi da utilizzarsi nella compilazione della cartella clinica è avvenuta sulla base delle conoscenze attualmente disponibili, per lo più derivanti da case report e serie di casi.

---

\* Art. 1: «Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie. La visita medica comprende l'anamnesi familiare per difetti congeniti, l'anamnesi materna, l'anamnesi del travaglio di parto e dei primi momenti di adattamento alla vita extrauterina, l'esame obiettivo dettagliato».

I professionisti che vogliono meglio comprendere le scelte operate nella definizione del protocollo diagnostico e degli algoritmi possono accedere a una revisione della letteratura (aggiornata al gennaio 2008) su natimortalità e: malattie materne, patologie insorte in gravidanza e fattori di rischio.

## *Modello di analisi regionale dei dati*

### **La classificazione adottata**

Nel capitolo relativo alle conoscenze epidemiologiche si è valutato come le classificazioni attualmente proposte non riescano a rispondere pienamente agli obiettivi propri di ogni classificazione: «fare luce sugli eventi e fornire informazioni per il trattamento futuro. Il miglioramento delle conoscenze è importante al fine della prognosi, della comunicazione ai genitori e della definizione del piano assistenziale in caso di futura gravidanza. Vi è inoltre la necessità di collegare gli interventi di promozione della salute e di prevenzione dei decessi alle osservazioni cliniche e ai risultati della ricerca epidemiologica».<sup>3</sup> Stante i limiti rilevati, si è deciso di adottare la classificazione ReCoDe<sup>2</sup> con alcune modifiche relative al testo (che talora appare di non univoca interpretazione) e alle modalità di raccolta e analisi dei dati.

La proposta originale prevede la codifica delle «condizioni rilevanti al momento del decesso» non delle cause di morte; si codificano tutte le condizioni secondo una struttura gerarchica (dal gruppo A al gruppo I, a partire dalle condizioni fetali) e la prima codificata è ritenuta la condizione principale. Alla classificazione di Gardosi sono state apportate minime modifiche che non snaturano la ReCoDe ma forniscono elementi utili a una maggiore riproducibilità della classificazione (tabella 1.1). Le modifiche riguardano:

- Il gruppo delle condizioni fetali (A):
  - L'originale distinzione tra «cronica» e «acuta» dell'*infezione* (A2) è stata riferita solo alle *infezioni accertate* ovvero alla diagnosi di una specifica infezione (tramite dimostrazione istologica o sierologica o biomolecolare dell'agente infettante). Vanno esclusi i casi con sola evidenza istologica di flogosi senza rilievo morfologico o immunoistochimico di microrganismi o di alterazioni citopatiche specifiche (tipo «da CMV» o «da HSV», ecc.). Per l'inclusione nella categoria «Gruppo A2» è sufficiente il rilievo di «batteri» (possibilmente con la specifica: bacilloformi o cocchiformi, Gram<sup>+</sup> o Gram<sup>-</sup>) o di «miceti».
  - Sono stati inclusi tre nuovi campi: *emorragie multiviscerali* (A8) e *lesioni viscerali da shock o infartuali su base occlusiva* (A9).
- Il gruppo delle condizioni placentari (C):
  - Viene specificato che il campo C4 (altra «insufficienza placentare») comporta *diagnosi istologica* di alterazione capace di sottrarre parenchima agli scambi materno/fetali o incidere sfavorevolmente sugli stessi (ad esempio, ematomi retroplacentari o *abruptio placentae* o estesi infarti placentari) o favorire alterazioni trombotiche a carico del sistema vascolare fetale della placenta.
  - Il campo C5 (altro) è stato sostituito con diagnosi di *corionamniosite*, senza segni di vasculite dei vasi del piatto coriale o del cordone ombelicale.
  - Il campo C6 è assegnato alla voce «neoplasie».
  - La categoria «altro» viene assegnata al campo C7.
- Il gruppo (D) è stato assegnato alle modificazioni dell'ambiente endoamniotico (e non solo a quelle del liquido amniotico); l'originale dizione di corionamniosite (D1) è stata sostituita

Tabella 1.1

**Sistema di classificazione delle condizioni rilevanti al momento del decesso (modificata: in corsivo sono indicate le nuove voci inserite)**

<b>Gruppo A: feto</b>	<b>Gruppo C: placenta</b>	<b>Gruppo F: madre</b>
1. anomalia congenita letale 2. <i>infezione accertata</i> 3. idrope non immune 4. isoimmunizzazione 5. emorragia feto-materna 6. trasfusione feto-fetale 7. restrizione crescita fetale* 8. <i>emorragie multiviscerali</i> 9. <i>lesioni viscerali da shock</i> o <i>infartuali su base occlusiva</i> 10. altro	1. distacco 2. praevia 3. vasa praevia 4. <i>altra «insufficienza»***</i> 5. <i>corionamniosite, senza segni di vasculite dei vasi del piatto coriale o del cordone ombelicale</i> 6. <i>neoplasie</i> 7. altro	1. diabete 2. malattie tiroidee 3. ipertensione essenziale 4. malattie ipertensive in gravidanza 5. lupus o sindrome antifosfolipide 6. colestasi 7. cattivo uso di farmaci 8. <i>rottura prematura delle membrane</i> 9. altro
<b>Gruppo B: cordone ombelicale</b>	<b>Gruppo D: ambiente endoamniotico</b>	<b>Gruppo G: intrapartum</b>
1. prolasso 2. nodo o cappio costringente** 3. inserzione velamentosa 4. <i>trombosi di uno o più vasi</i> 5. altro	1. <i>Segni di flogosi (specificare se 1 e/o 2 e/o 3 e/o 4)****</i> 2. oligoidramnios** 3. polidramnios** 4. altro	1. asfissia 2. trauma
	<b>Gruppo E: utero</b>	<b>Gruppo H: trauma</b>
	1. rottura 2. anomalie uterine 3. altro	1. esterno 2. iatrogenico
<b>Gruppo I: non classificata</b>		
1. <i>non classificabile: nonostante effettuazione delle indagini indicate nel protocollo</i>		2. <i>non classificabile: non effettuati tutti gli accertamenti indicati</i>

\* < 10° centile peso atteso per e.g.

\*\* Se abbastanza severo da essere considerato rilevante.

\*\*\* Diagnosi istologica di lesione capace di sottrarre parenchima agli scambi materno/fetali o incidere sfavorevolmente sugli stessi o favorire alterazioni trombotiche a carico del sistema vascolare fetale della placenta.

\*\*\*\* 1. flogosi del cordone ombelicale con o senza vasculite; 2. presenza di cellule infiammatorie nel liquido amniotico (anche accertato per la presenza di granulociti nel lume tracheo-bronchiale/esofago-gastrico/intestinale o nello spazio tra sacco amniotico e piatto coriale della placenta e delle membrane libere); 3. flogosi viscerale fetale accertata istologicamente; 4. accertamento biochimico su liquido amniotico.

tuita con il termine *segni di flogosi*, che include i quadri istologici di «flogosi del cordone ombelicale con o senza vasculite», quelli di «presenza di cellule infiammatorie nel liquido amniotico» (verificata per il rilievo di granulociti nel lume tracheobronchiale/esofago-gastrico/intestinale o nello spazio tra sacco amniotico e piatto coriale della placenta e delle membrane amniocoriali libere) e quelli di «flogosi viscerale fetale», con o senza evidenza (da specificare) di agenti infettivi.

- Il gruppo delle condizioni materne (F):
  - È stata introdotta come campo F8 la rottura prematura delle membrane amniocoriali (PROM).
  - È stato assegnato il campo F9 alla voce «altro».

È stato infine rivisto il gruppo I (non classificata) ove l'originale distinzione tra «non identificata condizione rilevante» e «informazione non disponibile» è stata sostituita dalla seguente:

1. non classificabile: nonostante effettuazione delle indagini indicate nel protocollo;
2. non classificabile: non effettuati tutti gli accertamenti indicati.

Nel capitolo 9, relativo alle conoscenze epidemiologiche, verrà sottolineata la difficoltà di analizzare la relazione tra meccanismi direttamente associati al decesso (ad esempio, distacco intempestivo di placenta, gruppo C1) con patologie potenzialmente correlate (ad esempio, ipertensione, gruppo F3). Secondo quanto proposto da Gardosi, utilizzando la struttura gerarchica, la condizione rilevante sarebbe costituita dal distacco di placenta e quella secondaria dall'ipertensione. Manca in questa analisi, a nostro avviso, l'esplicitazione dell'audit clinico. Se l'ipertensione è stata trattata in modo inappropriato, è questa la condizione che potrebbe essere soggetta a interventi nella futura gravidanza (e quindi da indicare come condizione rilevante), mentre se il distacco di placenta si è verificato in una donna con modesta ipertensione, ben controllata, è inappropriato ascrivere a tale condizione un ruolo primario.

La mancata distinzione tra fattori causali e patogenetici, intenzionale nella classificazione proposta, fa sì che, ad esempio, la restrizione della crescita fetale assuma nella classificazione proposta un ruolo preponderante indipendentemente dalla causa della stessa.

Accettando, con qualche dubbio (ad esempio, su oligoidramnios e polidramnios) e con alcune modifiche di terminologia (sopra descritte), le condizioni proposte dalla classificazione, si è deciso di non accettare la struttura gerarchica e di facilitare la esplicitazione, da parte del gruppo multidisciplinare locale, della rete causale che si ritiene possa spiegare il decesso.

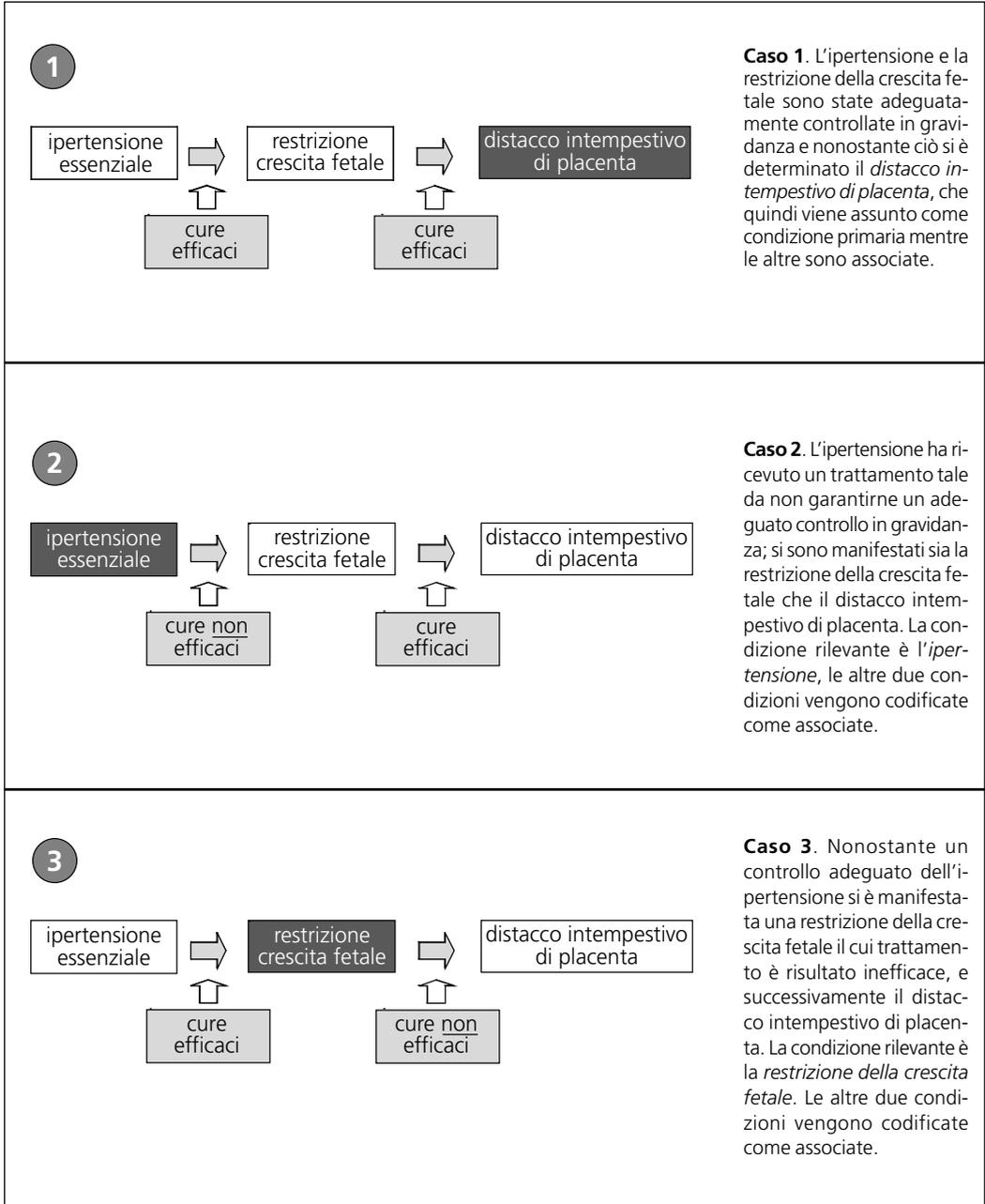
L'elaborazione dei dati prevede quindi due tipi di informazione:

- la presenza o meno di condizioni associate alla morte fetale (tutte quelle proposte dalla classificazione);
- l'esplicitazione della possibile rete causale individuata nell'ambito dell'audit.

Riprendendo l'esempio precedente su ipertensione, distacco di placenta e restrizione della crescita fetale, si potrebbe ipotizzare che, stante la registrazione delle tre condizioni, il gruppo che effettua l'audit potrebbe esplicitare la condizione che ritiene rilevante (si veda l'esempio nella figura 1.1).

Naturalmente, per quanto si è detto in precedenza, la plausibilità della rete causale e l'identificazione della causa rilevante al momento del decesso sono il risultato dell'integrazione di tutti gli elementi registrati dai diversi professionisti (di particolare rilevanza il riscontro anatomico-patologico).

Adottando questo tipo di elaborazione e analisi dei dati sarà possibile confrontare i risultati della classificazione ReCoDe (tutte le informazioni sono disponibili) con quella derivante dai risultati espressi nell'audit periferico.



**Figura 1.1**  
Esempi di esplicitazione da parte del gruppo di audit della condizione rilevante

Tabella 1.2

**Qualità dell'assistenza in caso di nato morto**

Grado	Definizione	Esempio
Grado 0	Assistenza adeguata	
Grado 1	Assistenza <i>non</i> adeguata ( <i>suboptimal care</i> ), un diverso trattamento non avrebbe influenzato gli esiti	Rilevato difetto di assistenza nel trattamento dell'ipertensione, decesso determinato da infezione fetale
Grado 2	Assistenza <i>non</i> adeguata ( <i>suboptimal care</i> ), un diverso trattamento <i>avrebbe potuto</i> determinare un esito differente	Rilevato difetto di assistenza nel trattamento dell'ipertensione, decesso determinato da distacco intempestivo di placenta
Grado 3	Assistenza <i>non</i> adeguata ( <i>suboptimal care</i> ), un diverso trattamento <i>avrebbe determinato ragionevolmente</i> un esito differente	Rilevato difetto di assistenza nel trattamento della crisi eclampica, decesso registrato nel corso della crisi

Da: Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy.<sup>3</sup>

### La definizione dell'appropriatezza dell'assistenza

L'efficacia delle cure comprende anche l'appropriatezza dell'assistenza. Il rilievo di un'inappropriatezza assistenziale (quella che gli anglosassoni definiscono *suboptimal care*) non costituisce di per sé una condizione causale dell'esito negativo (nel nostro caso la morte fetale). Un'interessante classificazione del rapporto tra inappropriatezza assistenziale ed esiti è quella proposta dalla Confidential Enquiry (tabella 1.2).<sup>3</sup>

La definizione dell'appropriatezza dell'assistenza da parte del gruppo multidisciplinare locale, e successivamente di quello regionale, appare uno dei punti critici rispetto a quanto precedentemente analizzato sui timori di ricadute medico-legali dell'audit.

Può essere opportuno affrontare questo tema una volta che il gruppo abbia stabilizzato il processo di audit e si siano create le condizioni atte a rimuovere i timori sopra enunciati (vedi paragrafo relativo all'implementazione).

### L'integrazione con i dati del CedAP

L'informatizzazione del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) è stata stabilita, nel 2001, da un decreto del Ministero della Sanità.\* La sezione D del Certificato contiene una serie di indicatori specifici per il nato morto:

- le malattie o condizioni morbose principali del *feto* (massimo due);
- le malattie o condizioni morbose principali della *madre* (massimo due);

\* Ministero della Sanità, Decreto 16 luglio 2001, n. 349: «Art. 1. È approvato il nuovo certificato di assistenza al parto, in seguito denominato "certificato", quale strumento utilizzabile ai fini statistici e di sanità pubblica, secondo l'allegato schema esemplificativo di base che costituisce parte integrante del presente regolamento. 2. Il certificato, che contiene almeno le informazioni riportate nello schema allegato, è composto delle seguenti sezioni: [...] sezione D: informazioni sulle cause di nati-mortalità; [...] Art. 2: 1. In caso di nati morti a cura del medico accertatore viene compilata la sezione D del certificato, comunque integrata – quando siano state riscontrate anche malformazioni – dalla compilazione della sezione E».

- il momento del decesso (antepartum e intrapartum);
- l'effettuazione di indagini strumentali o fotografie in caso di malformazioni;
- l'esecuzione di autopsia.

La compilazione di tale sezione risulta problematica e i dati dei diversi Rapporti regionali avviati, nonché di quello nazionale, sono di qualità insufficiente. La principale ragione di ciò è da ascrivere al fatto che i dati vengono registrati in sala parto, allorché è spesso difficile sia porre un'ipotesi diagnostica sulle condizioni morbose fetali, sia registrare correttamente i dati relativi alle malattie materne e, tanto più, accedere ai codici dell'International Classification Diseases (ICD 9), come previsto nella sezione D. Per ovviare a questo, stante che il Decreto dispone che la «chiusura amministrativa» del CedAP debba avvenire entro i dieci giorni dal parto, si può ipotizzare (come si sta sperimentando in Emilia Romagna) di affidare la compilazione del certificato al pediatra, che avrebbe il compito di raccogliere tutte le informazioni disponibili.

Gli indicatori raccolti sono tuttavia insufficienti a comprendere le caratteristiche dell'evento e non utili allorché si vogliono attuare confronti con Registri internazionali. Per questo motivo lo sviluppo di un'indagine confidenziale regionale (e nazionale) prevede l'integrazione del CedAP con i dati registrati nella prima sezione della cartella clinica.

La possibilità di linkare i dati del CedAP (esaurienti per quanto riguarda una serie di indicatori sociali, demografici e clinici) con quelli dell'indagine confidenziale richiede naturalmente il rispetto delle indicazioni del garante della privacy (anonimizzazione dei dati).

### **L'integrazione con la rete diagnostica prevista per la Sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e con i Registri di Patologia**

La realizzazione sul territorio di un sistema di audit (locali e regionali) rappresenterebbe un grande vantaggio anche per diverse iniziative conoscitive, come i Registri di Patologia (malformative o non malformative) o il programma di studio sulla SIDS e la morte inaspettata del feto (Legge 31 del 2 febbraio 2006).

Lo sviluppo diffuso del sistema degli audit favorirà l'uniformazione delle modalità di indagine, di raccolta dati e dei criteri diagnostici e interpretativi delle patologie rilevate, garantendo una più precisa definizione delle entità raccolte dai Registri ed evitando l'afflusso di casi inadeguati alla rete per lo studio della SIDS e della morte inaspettata del feto.

Circa quest'ultimo programma di indagine vanno fatte alcune precisazioni per evitare di intraprendere atti che sarebbero dannosi per il progetto stesso e contrari alla legislazione.

La legge prevede che:

- le informazioni relative al singolo caso siano raccolte con la partecipazione\* di professionisti di più discipline;
- sia definito un protocollo diagnostico, approvato dal Ministero della Salute;
- sia definita una rete diagnostica con l'individuazione di centri di riferimento regionali;
- siano definiti progetti di sostegno alle famiglie.

---

\* Art. 1: «Le informazioni relative alla gravidanza, allo sviluppo fetale e al parto e, nel caso di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS), alle situazioni ambientali e familiari in cui si è verificato il decesso, raccolte con un'indagine familiare, devono essere accuratamente registrate e vagliate, per il completamento diagnostico e per finalità scientifiche, dall'ostetrico-ginecologo, dal neonatologo, dal pediatra curanti e dall'anatomo-patologo sulla base dei protocolli internazionali».

Rispetto al progetto di audit proposto in questo testo, molti sono i punti simili; le principali differenze rispetto a quanto previsto dalla legge sono:

- *l'età gestazionale*. La legge prevede che la rete si attivi per i decessi avvenuti dopo la venticinquesima settimana. La proposta di audit è rivolta, sulla base di quanto avviene in altri Paesi e delle indicazioni dell'OMS, a indagare almeno tutti i casi di nato morto di peso superiore ai 500 grammi (indipendentemente dall'età gestazionale) o di quelli di età gestazionale superiore a 22 settimane;
- *la mancata definizione di una cartella clinica e delle modalità di integrazione delle informazioni provenienti dai diversi professionisti*. A differenza dei casi di SIDS, che per la maggior parte si verificano in ambito extraospedaliero e non contemplano l'esistenza di una cartella clinica, i casi di nato morto vengono assistiti in ospedale. Come già affermato precedentemente, nonostante l'esistenza di un decreto legislativo, la prassi della maggior parte dei punti nascita è caratterizzata dal mancato utilizzo di una cartella del nato morto. La complessità che caratterizza la definizione delle condizioni associate alla morte fetale richiede non la semplice sommatoria delle informazioni esistenti ma un'integrazione delle stesse attraverso un processo di audit clinico (sull'evento sentinella);
- *la definizione di un protocollo diagnostico* per i casi di SIDS non è la stessa di quella relativa alla natimortalità. Nel caso di quest'ultima l'approccio diagnostico contempla un'attenta analisi della relazione tra natimortalità e: presenza di anomalie genetiche, patologia materna e patologie insorte in gravidanza (vedi capitoli 12-14). L'adozione di un appropriato protocollo e di un'adeguata classificazione può far sì che la frequenza di «morte non spiegata» del feto possa essere ridotta al 15-20% (vedi capitolo 2). Un importante apporto alle conoscenze, oltre che dall'indagine autoptica, deriva da un esame placentare condotto da un anatomico-patologo con competenze specifiche;
- *la definizione di una rete diagnostica\** che possa utilizzare al meglio le competenze anatomico-patologiche nel campo della medicina fetale. Di fatto la legge riconosce la necessità di approfondire, presso centri specializzati, l'analisi del sistema di conduzione cardiaco e di particolari aree del tronco cerebrale, nell'ipotesi che loro anomalie possano essere alla base delle morti indagate.

Questo approfondimento di indagine non è sincrono all'autopsia per riscontro diagnostico, ma è successivo ad essa e all'audit sul caso («audit dell'evento sentinella») e, a differenza dell'autopsia, richiede l'autorizzazione di entrambi i genitori, poiché è uno studio (e deve quindi essere autorizzato) che comporta, inoltre, nella maggior parte dei casi la traslazione in altra sede di parti del deceduto.

Quanto affermato deriva dalle disposizioni del Decreto del presidente del Consiglio dei Ministri del 9 luglio 1999 (G.U. serie generale 170 del 22 luglio 1999), del Regolamento di Polizia mortuaria della Repubblica Italiana (Decreto del Presidente della Repubblica del 10 settembre 1990, n. 285), dalla legge n. 83 del 15 febbraio 1961 (G.U. n. 063 dell'11 marzo 1961) relati-

---

\* Art 1: «I lattanti deceduti improvvisamente entro un anno di vita senza causa apparente e i feti deceduti anch'essi senza causa apparente dopo la venticinquesima settimana di gestazione devono essere prontamente sottoposti con il consenso di entrambi i genitori a *riscontro diagnostico da effettuarsi nei centri autorizzati secondo i criteri individuati nell'articolo 2, a cui sono inviati gli organi prelevati*».

Art. 2: «Criteri per l'autorizzazione dei centri di cui all'articolo 1 sono definiti, entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della Salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano».

va alle «Norme per il riscontro diagnostico sui cadaveri» e dalla stessa definizione di SIDS attualmente utilizzata dalla comunità scientifica internazionale.<sup>4</sup>

Nel capitolo 4 («L'indagine anatomico-patologica sulla morte fetale») questa problematica sarà dettagliatamente discussa, ma già ora appare utile sottolineare che:

- in Italia per legge tutti i feti «nati morti» devono essere sottoposti ad autopsia per riscontro diagnostico;
- in Italia per legge l'esecuzione dell'autopsia per riscontro diagnostico non è soggetta all'autorizzazione dei genitori;
- in Italia per legge la traslazione della salma del feto «nato morto», a differenza del materiale abortivo, non può essere effettuata con ambulanza ma va eseguita con carro funebre ed è soggetta ad autorizzazione comunale e, nel caso di attraversamento di territori diversi da quello di residenza, a tassazione;
- come «caso di SIDS» (e pertanto anche di «morte inaspettata del feto», entità nosologica peraltro ancora non verificata) deve essere identificato solo quello relativo a una «morte improvvisa e inaspettata di un lattante di età compresa tra un mese e un anno di vita che rimane inspiegata dopo l'esecuzione di un'indagine post mortem completa comprendente: autopsia, esame dello scenario del decesso e revisione della storia clinica del caso».

Poiché, quindi, l'autopsia sul feto «nato morto» non può che essere effettuata dal servizio di anatomia patologica dell'azienda (sanitaria o ospedaliera o universitaria convenzionata) a cui afferisce il «punto nascita» dove è avvenuto il parto, e poiché le indagini supplementari che devono essere condotte dai centri di riferimento sono particolarmente onerose sia in termini di tempo che di denaro, appare evidente l'importanza della corretta individuazione dei casi e la stretta dipendenza di quest'ultima con l'uniformità dei criteri di indagine anatomico-patologica e l'azione dell'audit relativo al singolo caso.

Una precisa diagnostica anatomico-patologica comprensiva dell'esame della placenta e un audit anatomico-clinico condotto da un gruppo esperto e affiatato possono, selezionando i casi veramente meritevoli di approfondimento diagnostico, ridurre i costi della legge n. 31, migliorare le sue probabilità di risultati scientifici positivi ed evitare agli operatori pericolose cadute in incongruenze normative.

Sulla base di queste considerazioni pare corretto affermare che il progetto sull'audit nei casi di natimortalità si affianca a quello definito dalla legge n. 31 e può avvalersi di quanto indicato in essa nei casi specifici di nati morti classificati come «non spiegati».

### *Il piano di implementazione*

È necessario definire un piano regionale e locale di implementazione dell'audit in modo da individuare gli interventi atti a rimuovere i fattori di ostacolo che si frappongono allo sviluppo dell'attività di audit.

L'attività di audit comprende sia l'adozione degli strumenti (cartella clinica e protocollo diagnostico) sia la costituzione del gruppo multidisciplinare locale e l'acquisizione di modalità condivise per il confronto tra professionisti.

Semplificando quanto proposto da Ballini e Liberati,<sup>5</sup> i fattori di ostacolo possono essere sinteticamente divisi in quattro categorie: motivazionali, attitudinali, organizzativi e gestionali (tabella 1.3). L'analisi dei fattori di ostacolo deve confrontarsi con il fatto che, spesso, nell'af-

Tabella 1.3

**Tassonomia dei fattori di ostacolo**

<b>Motivazionali</b>	Fattori relativi al livello di consenso nei confronti dell'audit
<b>Attitudinali</b>	Fattori relativi alla capacità di eseguire la pratica clinica raccomandata
<b>Organizzativi</b>	Fattori relativi all'insieme delle risorse impegnate nell'organizzazione di un servizio e il loro utilizzo
<b>Gestionali</b>	Fattori relativi a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• attività programmatica, preparatoria o propedeutica alla messa in atto di un servizio o di un'altra azione in generale</li> <li>• attività di monitoraggio e verifica di dati e informazioni sul raggiungimento degli obiettivi prestabiliti, le azioni di indirizzo e orientamento</li> </ul>

frontare processi di cambiamento, si presta prevalente, se non unica, attenzione ai fattori di ostacolo relativi alle motivazioni e alle attitudini degli individui, trascurando invece gli aspetti organizzativi e strutturali.

Sembra opportuno sottolineare che la definizione dei fattori di ostacolo non richiede che essi siano condivisi dal gruppo multidisciplinare: se un fattore di ostacolo viene individuato da un singolo componente del gruppo esso, per definizione, esiste; si potrà discutere del suo peso specifico, non della sua esistenza. La fase dell'individuazione dei fattori di ostacolo non presenta solitamente particolari problemi; è facile costruire insieme un lungo elenco, qualche difficoltà può insorgere nell'utilizzo della tassonomia.

La vera difficoltà consiste nell'individuare le azioni e gli strumenti per superare il singolo fattore di ostacolo. La prassi abituale è sovente caratterizzata da due considerazioni che vanno per la maggiore: «ci vorrebbe più formazione» e «mancano le risorse». Entrambe testimoniano l'impossibilità del cambiamento.

L'utilizzo della tassonomia dei fattori di ostacolo rende evidente che l'azione della formazione può forse essere utile per superare i fattori di ostacolo attitudinali, ma nulla può rispetto agli altri; analogamente, l'acquisizione di risorse può risolvere alcuni dei fattori gestionali, ma non modifica i fattori di ostacolo motivazionali.

Definire gli interventi per superare il singolo fattore di ostacolo significa evidenziare due elementi fondamentali:

- che può esistere un fattore di ostacolo per cui non si riesce a individuare interventi atti al suo superamento. È questa un'acquisizione importante poiché, nella fase di progettazione dell'implementazione, si è consapevoli che uno o più fattori di ostacolo continueranno a esistere e contrasteranno il processo di cambiamento;
- che vi è una certa corrispondenza tra tipo di fattore di ostacolo individuato (secondo la tassonomia proposta) e intervento; così a un fattore organizzativo dovrà seguire un'azione che intervenga sul terreno organizzativo. Qualche difficoltà, rispetto a questa corrispondenza, può rilevarsi nel caso dei fattori motivazionali. A volte questi non sono tanto il risultato di un «mancato convincimento» (ad esempio, del professionista clinico) quanto il riflesso di una percezione negativa delle conseguenze non cliniche derivate dalla raccomandazione (le ricadute sul carico di lavoro della persona, sullo status personale, sul rapporto con gli altri, sul rapporto tra la persona e la struttura, ecc.). In questo caso, solitamente, i fattori mo-

tivazionali sono propri di gruppi di individui (specie professionisti clinici) e il loro superamento richiede spesso di agire con interventi di tipo organizzativo e/o gestionale.

Da un punto di vista concettuale, definire gli interventi come appena detto significa superare una certa genericità che a lungo ha caratterizzato il dibattito sull'implementazione e che portava a individuare interventi generali: audit e feedback, presenza di opinion leader, formazione, ecc.

Può risultare utile, a titolo esemplificativo, indicare alcuni fattori di ostacolo che possono frapporsi sia all'adozione degli strumenti dell'audit sia all'adozione della metodologia dell'audit (tabelle 1.4a-c).

Come passare dall'individuazione dei fattori di ostacolo alla definizione degli interventi atti a superarli? Sempre a titolo esemplificativo si possono prendere in esame alcuni fattori di ostacolo (tabelle 1.5a-d).

L'individuazione dei fattori di ostacolo a livello locale e delle risorse disponibili per garantire il loro superamento può consentire di definire un piano di implementazione realistico, anche se non sempre ottimale dal punto di vista teorico.

Tabella 1.4a

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione della cartella clinica**

<b>Motivazionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la compilazione della cartella comporta un eccessivo carico di lavoro</li> <li>• timori medico-legali nel documentare eventuali inappropriatezze assistenziali</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Attitudinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• difficoltà nell'utilizzare gli algoritmi diagnostici proposti dal modello di cartella</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Organizzativi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• difficoltà nell'integrare in una sola cartella le osservazioni dei professionisti di più discipline</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Gestionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• problemi relativi all'archiviazione della cartella non essendovi un riconoscimento amministrativo del nato morto</li> <li>• ...</li> </ul>

Tabella 1.4b

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione del protocollo diagnostico**


---

<b>Motivazionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mancata convinzione di effettuare molti accertamenti diagnostici a fronte delle difficoltà emotive della madre</li> <li>• mancata convinzione che l'ampliamento delle indagini diagnostiche permetta di migliorare le conoscenze relative alle cause di morte</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Attitudinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• non tutti i professionisti dell'area ostetrica sono in grado di valutare la morfologia della placenta e annessi</li> <li>• non tutti i professionisti dell'area neonatale o pediatrica sono in grado di valutare la presenza di eventuali anomalie malformative in un feto macerato</li> <li>• non tutti i professionisti sono in grado di effettuare foto del nato morto</li> <li>• l'anatomo-patologo non ha una sufficiente esperienza per quanto riguarda l'indagine della placenta e del feto</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Organizzativi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in caso di nato morto la prassi attuale non prevede la presenza di un pediatra (e inoltre non è prevista la guardia attiva)</li> <li>• difficoltà nell'organizzare eventuali esami a distanza dell'evento</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Gestionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• il mancato riconoscimento amministrativo del nato morto (non vi è una Scheda di Dimissione Ospedaliera) rende problematica l'effettuazione di alcuni accertamenti (ad esempio, radiografia dello scheletro, risonanza magnetica nucleare)</li> <li>• nel punto nascita non è presente l'anatomo-patologo</li> <li>• ...</li> </ul>

---

Tabella 1.4c

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'attività dell'audit locale**


---

<b>Motivazionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alcuni professionisti possono avere il timore delle conseguenze legali connesse all'attività di audit</li> <li>• alcuni professionisti ritengono che l'attività di audit comporti un eccessivo carico di lavoro</li> <li>• alcuni professionisti possono ritenere che l'attività di audit comporti il rischio di litigiosità con professionisti di altre discipline</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Attitudinali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scarse competenze ad acquisire la metodologia dell'audit (confronto multidisciplinare)</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Organizzativi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• difficoltà nel garantire una continuità dell'intervento tra i professionisti che garantiscono l'assistenza alla donna e il professionista che fa parte del gruppo multidisciplinare locale</li> <li>• ...</li> </ul>
<b>Gestionali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mancato riconoscimento dell'audit da parte della Direzione Sanitaria con conseguenti difficoltà di organizzazione</li> <li>• mancata presenza di specialisti, quali l'anatomo-patologo, nel punto nascita</li> <li>• ...</li> </ul>

---

Tabella 1.5a

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione del protocollo diagnostico****Fattori attitudinali**

- Non tutti i professionisti dell'area ostetrica sono in grado di valutare la morfologia della placenta e annessi
- Non tutti i professionisti dell'area neonatale o pediatrica sono in grado di valutare la presenza di eventuali anomalie malformative in un feto macerato
- Non tutti i professionisti sono in grado di effettuare foto del nato morto.

**Azione**

Si tratta di una serie di fattori di ostacolo che richiedono la formazione dei professionisti delle singole discipline

**Strumenti**

- definizione di corsi regionali per i professionisti della singola disciplina:
  - ostetrici: esame macroscopico della placenta; effettuazione foto del nato morto
  - pediatri e neonatologi: modalità di esecuzione dell'esame esterno del nato morto; effettuazione foto del nato morto

Tabella 1.5b

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione del protocollo diagnostico****Fattori attitudinali**

- L'anatomo-patologo non ha una sufficiente esperienza per quanto riguarda l'indagine della placenta e del feto

**Azione**

L'acquisizione di competenze relative alla medicina fetale da parte di un'anatomo-patologo richiede non solo una formazione teorica, ma anche la possibilità di effettuare frequentemente tali indagini. Ne deriva la necessità della costituzione di una rete tra i professionisti

**Strumenti**

- definizione di linee guida regionali per uniformare le modalità di indagine autoptica ed esame placentare
- definizione delle modalità di acquisizione della consulenza di anatomo-patologi con competenze specifiche in ambito fetale
- corso di formazione regionale per garantire l'uniforme applicazione delle linee-guida e l'acquisizione delle modalità di funzionamento della rete diagnostica

Tabella 1.5c

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione del protocollo diagnostico****Fattori organizzativi**

- In caso di nato morto la prassi attuale non prevede la presenza di un pediatra (e, inoltre, non è prevista la guardia attiva)

**Azione**

Il ruolo del pediatra nella valutazione del nato morto è complementare a quello dell'anatomo-patologo. La valutazione al momento dell'espulsione è importante al fine di rilevare segni che possono essere soggetti a cambiamenti nelle ore successive. L'effettuazione delle fotografie e di eventuali prelievi (sangue, cute, ecc.) è importante nell'ambito del percorso diagnostico

**Strumenti**

- definizione delle modalità per garantire la presenza del pediatra in tutti i casi di nato morto che si verificano nelle ore diurne
- formazione dei professionisti non pediatri per garantire le misure essenziali in assenza del pediatra (prelievo di sangue fetale, esecuzione foto, ecc.)

Tabella 1.5d

**Esempi di fattori di ostacolo relativi all'adozione del protocollo diagnostico****Fattori gestionali**

- Il mancato riconoscimento amministrativo del nato morto (non vi è una Scheda di Dimissione Ospedaliera) rende problematica l'effettuazione di alcuni accertamenti (ad esempio, radiografia dello scheletro, risonanza magnetica nucleare)

**Azione**

Rendere possibile l'effettuazione di accertamenti diagnostici relativi al nato morto

**Strumenti**

→ adozione di una Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) per il nato morto o prevedere integrazione alla SDO materna

**BIBLIOGRAFIA**

1. Perinatal Mortality Special Interest Group of the Perinatal Society of Australia and New Zealand. Clinical Practice Guideline for perinatal mortality audit. The Perinatal Society of Australia and New Zealand, ed. Brisbane: The Perinatal Society of Australia and New Zealand, 2004.
2. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113-7.
3. Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy. 8th Annual Report. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97. <http://www.cemach.org.uk>.
4. Willinger M, et al. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Umane Development. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.
5. Ballini L, Liberati A. Linee-guida per la pratica clinica. Metodologia per l'implementazione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2004.

## 2.

# *Il protocollo di indagine per il nato morto*

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI,  
GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

Questo protocollo comprende gli accertamenti che dovrebbero essere effettuati nel caso di nato morto distinguendoli in due sezioni:

- indagini *fondamentali*: da effettuarsi di routine in tutti i casi;
- indagini *accessorie*: che possono essere richieste sulla base delle specifiche condizioni cliniche e/o dei risultati delle indagini fondamentali.

Le raccomandazioni sono state sviluppate sulla base di una revisione delle linee guida esistenti,<sup>1-5</sup> prendendo come riferimento quella del gruppo di lavoro australiano,<sup>4</sup> con l'obiettivo di garantire:

- un'informazione esaustiva ai genitori relativamente alla causa del decesso e alla programmazione di una futura gravidanza;
- un miglioramento nella qualità della raccolta dati tale da contribuire al miglioramento delle conoscenze relative ai fattori causali o associati alla natimortalità.

Le modalità con cui è stata effettuata la revisione è riportata nel capitolo 9, relativo agli «aspetti epidemiologici», mentre nei capitoli 5, 10, 11 e 12 si possono analizzare le prove di efficacia in riferimento al rapporto tra natimortalità e: anomalie congenite, malattie materne, patologie insorte in gravidanza e fattori di rischio.

L'effettuazione delle indagini fondamentali dovrebbe avvenire in modo *non selettivo* anche nei casi per i quali sembrerebbe esservi una causa apparentemente nota: se, ad esempio, è stata effettuata una diagnosi prenatale di anomalia congenita letale (ad esempio, trisomia 18) è comunque utile escludere una eventuale altra causa che possa spiegare il decesso (ad esempio, infezione con lesioni massive a livello placentare). Nel caso si opti per non effettuare le indagini fondamentali sarebbe opportuno esplicitarne il motivo.

Le indagini fondamentali sono raggruppate secondo l'epoca di effettuazione rispetto alla morte fetale.

## INDAGINI FONDAMENTALI

## Al momento della diagnosi di morte fetale

**Anamnesi materna**

- familiare, patologica remota, ostetrica

**Indagine ecografica**

- anomalie fetali o placentari
- volume liquido amniotico

**Amniocentesi**

- colture microbiologiche
- analisi cromosomica\*\*

**Coltura tampone vagino-rettale**

- Streptococco  $\beta$  emolitico gruppo B\*

**Esami ematici madre**

- Kleihauer-Betke test o citofluorometria per evidenziare eventuale trasfusione fetto-materna (prelievo da effettuarsi prima dell'espulsione del feto)
- emocromo e piastrine
- gruppo sanguigno, fattore Rh e test di Coombs\*
- emoglobina glicosilata
- sierologia rosolia, sifilide, toxoplasmosi, herpes\*
- sierologia Cytomegalovirus e Parvovirus B19

\* Se accertamenti non effettuati in epoca corretta nel corso della gravidanza.

\*\* Se non già effettuata in gravidanza. Andrebbero sempre rivalutati i risultati derivati da CVS (*chorionic villus sampling*).

## Dopo l'espulsione del feto

**Feto**

- esame esterno del cadavere<sup>1</sup>
- fotografia
- autopsia

**Sangue del cordone ombelicale**

- analisi cromosomica<sup>2</sup>
- emocromo
- gruppo sanguigno
- test di Coombs

**Placenta e cordone ombelicale**

1. esame macroscopico
2. colture microbiologiche
3. biopsia del cordone ombelicale per analisi cromosomica o colturale<sup>3</sup>
4. esame istopatologico
5. crioconservazione di frammento del cordone ombelicale<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Valutazione: grado di macerazione, colorito cutaneo, vernice caseosa o depositi di meconio, peso, eventuale rigor/flaccidità del cadavere.

<sup>2</sup> Se non già eseguita prima del parto. Andrebbero sempre rivalutati i risultati derivati da CVS (*chorionic villus sampling*).

<sup>3</sup> Se quantità insufficiente di sangue del cordone ombelicale.

<sup>4</sup> Analisi DNA ed eventualmente RNA.

---

**INDAGINI ACCESSORIE**


---

**Al momento della diagnosi di morte fetale**


---

Colestasi gravidica	→ studio funzione epatica
Lupus eritematoso sistemico	→ studio funzione renale
Pre-eclampsia	→ valutazione uricemia
Trombofilia: storia familiare o materna di trombosi, pre-eclampsia, restrizione crescita fetale	→ Ab anticardiolipina, Lupus anticoagulanti, Resistenza APC

---

**Dopo l'espulsione del feto**


---

1. Rottura prematura membrane → emocoltura sangue fetale o cordonale  
→ tamponi di superficie (auricolare e naso-faringeo)
  2. Se sospetto anomalia congenita o morte durante il parto o morte non recente o grave difetto di crescita → esame radiologico
  3. Se sospetta malattia metabolica congenita → anticipazione autopsia e campionamento di visceri *target* per analisi
  4. Se accertato mosaicismismo cromosomico feto-placentare e sospetta disomia uniparentale (UPD) → campionamento sedi multiple placentari e fetali per esame citogenetico e studio DNA
  5. Quando assoluta impossibilità di eseguire autopsia → risonanza magnetica nucleare  
→ esame radiologico
  6. Sospetto di infezione: se diagnosi di infezione in gravidanza o indagini sierologiche non effettuate in modo appropriato → valutare esistenza infezione su sangue fetale o funicolare
- 

**A distanza di 8-12 settimane dal parto**


---

Sospetto di trombofilia: test di trombofilia positivi alla nascita, trombosi o vasculopatia placentare, morte fetale «non spiegata»

- se Ab anticardiolipina, Lupus anticoagulanti positivi alla nascita → *ripeterli*
- se resistenza APC positiva alla nascita → *mutazione Fattore V Leiden*
- omocisteinemia: se iperomocisteinemia → *mutazione gene MTHFR*
- *deficit proteina C e S*
- *mutazione gene protrombina 20110A*

Se diagnosi di diabete gestazionale → test di tolleranza al glucosio

---

**Conservazione di plasma e liquido amniotico**


---

Stante l'elevata frequenza di morti «non spiegate», può essere utile la conservazione di campioni di plasma e liquido amniotico da analizzare in un tempo successivo, allorché si disporrà di nuove conoscenze scientifiche. La conservazione dovrebbe essere eseguita secondo protocolli accreditati e se il materiale non verrà utilizzato per fini diagnostici sul caso in esame ma per ricerca, dovrà essere richiesto specifico consenso informato ai genitori.

---

---

**Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come fondamentali**


---

**Al momento della diagnosi di morte fetale**

- *Indagine ecografica*  
Valutazione della biometria fetale, anomalie fetali e placentari e liquido amniotico.
- *Amniocentesi*  
Le condizioni del feto influiscono significativamente sulla possibilità di successo del kariogramma; si va dall'80% per feti senza segni di macerazione al 30% in quelli macerati.<sup>3,6</sup> Il tasso di successi dell'analisi cromosomica utilizzando il liquido amniotico è dell'82-92%.<sup>6</sup> L'amniocentesi riduce il tempo tra l'epoca della morte fetale e la raccolta dei campioni e ciò rende più facile l'esame.  
La raccolta di liquido amniotico prima dell'inizio del travaglio può garantire la valutazione microbiologica evitando la contaminazione del canale vaginale. È il solo modo, ad esempio, di rilevare correttamente un'infezione da *E. coli*.
- *Coltura tampone vagino-rettale*  
Stante l'associazione tra infezione da streptococco e morte fetale, è indicata la ricerca di tale agente infettivo mediante effettuazione di tampone vagino-rettale e coltura su terreno selettivo. Il successivo esame istologico della placenta (segni di corionamniosite) risulta di fondamentale importanza per valutare l'associazione tra presenza dell'infezione e decesso del feto (forza del nesso di causa).
- *Kleihauer-Betke test*  
L'incidenza di emorragia feto-materna massiva è stimata attorno allo 0,1%, tuttavia essa è riportata come causa di morte fetale fino al 14% dei casi. Il test per indagare tale condizione dovrebbe essere effettuato prima dell'espulsione del feto; la sua utilità successiva è discussa. La maggior parte dei protocolli d'indagine indica il Kleihauer-Betke test come esame raccomandato; l'indagine citofluorometrica garantisce maggiore validità e riproducibilità (vedi capitolo 11, relativo alla trasfusione feto-materna).
- *Emocromo e piastrine*  
L'emocromo è utile per valutare l'associazione del decesso fetale con infezione e anemia materne. La piastrinopenia è presente – oltre che nella pre-eclampsia (HELLP syndrome) – nelle malattie autoimmuni (LES e porpora trombocitopenia idiopatica); un aumento del numero di piastrine può indicare una condizione di trombocitemia.
- *Gruppo sanguigno, fattore Rh e test di Coombs*  
Tali accertamenti sono atti a valutare la possibilità di malattia emolitica, quale causa del decesso, da sensibilizzazione, agli Ag dei globuli rossi (ad esempio, RhD e Kell). È opportuno che gli stessi esami vengano effettuati sul sangue fetale o cordonale.
- *Emoglobina glicosilata*  
L'emoglobina glicosilata (HbA1c) fornisce informazioni sui valori della glicemia nei tre mesi precedenti il dosaggio, essendo una misura della concentrazione media di glucosio nei globuli rossi. Una sua valutazione permette il riconoscimento di situazioni di diabete gestazionale e non, misconosciute nel corso della gravidanza. Se si rileva un aumento della HbA1c si deve procedere all'esecuzione di una curva da carico rapida e se anomala a un test di tolleranza al glucosio 6-8 settimane dopo il parto.
- *Sierologia toxoplasmosi, rosolia, sifilide e herpes simplex*  
Il controllo in gravidanza rispetto a infezioni quali toxoplasmosi, rosolia, sifilide e herpes (tutte associate con un aumentato rischio di natimortalità, specie se contratte nel periodo embrionario) è prassi abbastanza diffusa nel nostro Paese anche se non sempre i controlli sono effettuati in modo appropriato. A tal proposito si ricorda che i controlli per verificare un'eventuale positivizzazione in corso di gravidanza devono essere effettuati nel seguente modo:
  - toxoplasmosi: se l'esame è negativo il controllo deve essere effettuato ogni 30-40 giorni;
  - rosolia: accertamento della negatività in epoca prenatale o primo trimestre;
  - sifilide: la negatività deve essere confermata a fine gravidanza;
  - herpes simplex: accertamento della negatività in epoca prenatale o primo trimestre.
 Nel caso tali criteri non siano stati adottati o emerga dalla storia clinica un'anamnesi sospetta per infezione, è opportuno indagare lo stato immunitario della madre e del feto (attraverso prelievo di sangue fetale o cordonale).

(segue)

- *Sierologia Cytomegalovirus e Parvovirus B19*

Lo screening in gravidanza di queste due infezioni non è raccomandato. Stante l'associazione esistente tra le stesse e l'aumentato rischio di natimortalità, è opportuna l'esecuzione di tali test in tutti i casi di morte fetale.

### Dopo l'espulsione del feto: feto

- *Esame esterno del cadavere*

Questa indagine è essenziale sia per la definizione del momento e delle modalità del decesso intrauterino, sia per l'identificazione di eventuali sindromi congenite; circa il 25% dei nati morti presenta anomalie e la mancata esecuzione dell'indagine sarebbe responsabile di circa il 4% delle mancate diagnosi relative alla causa di morte.<sup>3</sup> L'indagine dovrebbe essere effettuata sia dal neonatologo/pediatra al momento del decesso che dall'anatomo-patologo nel corso dell'esame autoptico. L'esecuzione dell'esame è di importanza fondamentale nei casi (da considerare assolutamente eccezionali) in cui non possa essere eseguita l'autopsia. Sono necessarie specifiche competenze per differenziare le possibili anomalie dai segni specifici che caratterizzano la fase post-mortem: la cartella clinica del nato morto prevede la possibilità di utilizzare una scheda ad hoc per la registrazione dell'esame. Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) sono riportate alcune indicazioni per facilitare la valutazione tanatologica del cadavere.

- *Effettuazione delle fotografie del feto*

Nel 28% dei casi è possibile rilevare anomalie del feto in fotografia; l'utilizzo della stessa risulta importante nel definire circa il 5% delle diagnosi.<sup>3</sup> L'effettuazione della fotografia è indicata da una norma legislativa e non richiede il consenso esplicito dei genitori.<sup>1</sup> Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) sono riportate alcune indicazioni per facilitare l'esecuzione corretta delle foto. Nel caso in cui presso il punto nascita non sia presente un professionista con adeguate competenze dismorfologiche, può essere utile l'invio delle foto a uno specialista. L'esecuzione di fotografie è importante per oggettivizzare le reali condizioni di macerazione anche a fini medico-legali.

- *Esame autoptico*

L'autopsia rappresenta, insieme all'esame della placenta e del funicolo, l'indagine fondamentale del processo diagnostico. L'esame è **obbligatorio** in tutti i casi di natimortalità<sup>1</sup> ed è raccomandato in tutti i casi di aborto tardivo (anche in quelli ove vi è un'apparente causa di morte) e non richiede autorizzazione del genitore, che tuttavia è bene informare motivando l'importanza dell'indagine. La richiesta dell'indagine autoptica deve contenere le notizie anamnestiche essenziali, gli eventuali esiti di accertamenti svolti nel corso della gravidanza e l'esplicitazione degli eventuali quesiti specifici (nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) è riportato un modello di riferimento). L'indagine deve essere svolta da un anatomo-patologo con esperienza specifica nell'ambito feto-neonatale; se ciò non è possibile è opportuno che le fasi preistologiche di questa indagine siano svolte secondo standard definiti (nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) è riportata la flow-chart consigliata per l'esecuzione dell'autopsia). Il referto deve riportare in modo esplicito la specificità dei segni rilevati rispetto all'ipotesi causale (nel sito è riportato un modello di riferimento). Durante l'autopsia è possibile effettuare il prelievo di frammenti di derma o fascia muscolare per esame citogenetico o culturale, nel caso non si disponga di altro tessuto utile (nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) sono riportate le modalità di esecuzione e conservazione dei prelievi). Qualora i curanti decidano di non far effettuare l'indagine autoptica, è opportuno effettuare: l'ecografia, l'esame esterno del cadavere, la radiografia e, quando possibile, la risonanza magnetica nucleare.

### Dopo l'espulsione del feto: sangue del cordone ombelicale

- *Analisi cromosomica*

Quando non sia possibile eseguire l'amniocentesi postmortem o in presenza di liquido amniotico maleodorante o poltaceo si proceda a prelievo del sangue del cordone ombelicale per l'indagine citogenetica. Se in epoca prenatale è stata effettuata analisi cromosomica su liquido amniotico o sangue fetale il prelievo non è necessario, mentre andrebbero verificati tutti i cariotipi eseguiti su prelievo di villi coriali (CVS) per escludere la presenza di mosaicismi.

(segue)

---

\* G. U. n. 170 del 22 luglio 1999. D.P.C.M. 9 luglio 1999: «Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie».

---

- *Emocromo, gruppo sanguigno e test di Coombs*

Se il prelievo effettuato lo consente, è opportuno effettuare l'emocromo (valutazione di anemia e piastrinopenia fetale), l'emogasanalisi, il gruppo sanguigno e il test di Coombs (eventuale incompatibilità).

### **Dopo l'espulsione del feto: placenta e cordone ombelicale**

- *Crioconservazione di frammento del cordone ombelicale*

Un segmento di 1 o 2 cm di lunghezza, prelevato subito dopo il parto, garantisce una valida riserva per indagini di patologia molecolare (DNA, RNA, proteine) (vedi sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) per le modalità di effettuazione e conservazione del cordone ombelicale).

- *Esame macroscopico*

La prima valutazione della placenta e del funicolo è a carico del professionista dell'area ostetrica che assiste il parto. Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) è allegata una guida all'esame macroscopico della placenta.

- *Biopsia del cordone ombelicale per esame citogenetico o coltura cellulare*

Nel caso non si sia riusciti a ottenere altri campioni utili all'indagine citogenetica e in epoca prenatale non sia stata effettuata analisi cromosomica, si può procedere, prima della sua fissazione in formalina e subito dopo il parto, al campionamento del cordone ombelicale. Lo stesso campione può fornire cellule vitali per effettuare colture cellulari nel sospetto di malattie metaboliche. Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) è presente una guida al prelievo.

- *Colture microbiologiche*

L'effettuazione di un tampone placentare (nello spazio subcorionico) è utile per lo studio di eventuale presenza di germi aerobi e anaerobi (vedi sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) per le modalità di effettuazione e conservazione del tampone).

- *Esame istopatologico*

L'indagine istopatologica della placenta e del funicolo rappresentano, insieme all'autopsia, gli esami fondamentali del processo diagnostico. L'invio del materiale (possibilmente non fissato) all'anatomo-patologo deve essere accompagnato dalle notizie anamnestiche essenziali, dagli eventuali esiti di accertamenti svolti nel corso della gravidanza con l'esplicitazione di eventuali quesiti specifici (vedi modello di richiesta esame nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)). L'indagine deve essere svolta da un anatomo-patologo con esperienza specifica nell'ambito feto-neonatale; se ciò non è possibile è opportuno che le fasi preistologiche di questa indagine siano svolte secondo standard definiti (nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) è riportata la flow-chart consigliata per questa indagine). Il referto deve riportare in modo esplicito la specificità dei segni rilevati rispetto all'ipotesi causale (vedi modello di refertazione nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)).

---

Per ottimizzare l'utilizzo del protocollo di indagini, e in particolare decidere quali tra le indagini accessorie effettuare, può essere utile l'impiego da parte dei professionisti clinici che assistono la donna della seguente checklist (da Maternal-Fetal Medicine Committee,<sup>5</sup> modificata)

**Anamnesi familiare**

Ricorrenza di aborti spontanei	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Tromboembolismo venoso o embolismo polmonare	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Anomalie congenite o del cariotipo	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Condizioni ereditarie o sindromi	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Ritardo di sviluppo	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

**Anamnesi materna: patologica remota e prossima**

Tromboembolismo venoso o embolismo polmonare	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Diabete	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Ipertensione cronica	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Trombofilia	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Lupus eritematoso sistemico	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Malattia autoimmune	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Epilessia	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Anemia severa	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Cardiopatìa	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Consanguineità	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

**Anamnesi ostetrica remota**

Aborti spontanei ripetuti	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Precedente nato con anomalie congenite	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Precedente nato con restrizione crescita fetale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Ipertensione gestazionale con proteinuria e sequele	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Distacco placenta massivo	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Morte fetale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

**Anamnesi ostetrica attuale gravidanza**

Età materna avanzata	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Ipertensione	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Diabete pre-esistente o gestazionale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Fumo, alcol o abuso di sostanza	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Sovrappeso o obesità pre-gravidico	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Colestasi gravidica	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Distacco di placenta	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Rottura pretermine prematura delle membrane	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Trasfusione feto-materna	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Trauma addominale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

**Condizioni fetali specifiche**

Alloimmunizzazione	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Idrope non immune	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Restrizione crescita fetale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Infezioni	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Anomalie congenite o cromosomiche	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Complicazioni da gestazione plurima	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

**Complicazioni placenta o funicolo\***

Placenta grande o piccola	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Ematoma, edema o tumore placenta	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Infarti severi placenta	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Anomalie cordone (inserzione, lunghezza, struttura)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Prolasso cordone	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.
Nodi veri	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> n.c.

n.c. = non conosciuto.

\* Da esame macroscopico o ecografico

---

### Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come accessorie

---

Gli accertamenti vengono decisi sulla base di un sospetto derivante dall'anamnesi, dalla storia clinica o dai segni rilevati dopo l'espulsione del feto, della placenta e annessi. Gli algoritmi allegati alla cartella clinica del nato morto possono risultare di ausilio nel definire gli esami utili.

#### Al momento della diagnosi di morte fetale

- *Colestasi gravidica*  
In caso di colestasi gravidica, associata ad aumentato rischio di natimortalità, è utile lo studio della funzionalità epatica.
- *Lupus eritematoso sistemico*  
Il lupus eritematoso sistemico, associato ad aumentato rischio di natimortalità, comporta un'alterata funzionalità renale.
- *Pre-eclampsia*  
Un aumento del valore di uricemia all'inizio del terzo trimestre di gravidanza in donne con pre-eclampsia è stato associato ad aumentato rischio di morte perinatale.<sup>7</sup>
- *Trombofilia*  
Se esiste un sospetto o una diagnosi di trombofilia per storia familiare o materna di trombosi, pre-eclampsia, restrizione crescita fetale, morte fetale «non spiegata», è opportuno lo screening della condizione trombofilia: Ab anticardiolipina, Lupus anticoagulanti, Resistenza APC.  
In caso di esito positivo dello stesso o se si rileva trombosi o vasculopatia placentare o in caso di morte fetale «non spiegata» si procede a ulteriori accertamenti a distanza di tempo (vedi schema indagini a distanza di 8-12 settimane dal parto).

#### Dopo l'espulsione del feto: feto

- *Anomalia congenita*  
Nel caso di sospetto di anomalia congenita (diagnosi ecografica in gravidanza o prima dell'espulsione del feto, segni rilevati all'esame esterno del feto), è opportuno effettuare una radiografia in toto dello scheletro (vedi le modalità di esecuzione nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)).
  - *Morte del feto durante il parto o prolungata ritenzione postmortale in utero o grave difetto di crescita fetale (inferiore al 3° centile)*  
È opportuno effettuare una radiografia in toto dello scheletro (vedi le modalità di esecuzione nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)).
  - *Rottura prematura delle membrane o sospetto di infezione materna*  
Nel caso di rottura prematura delle membrane l'infezione intrauterina è indicata quale causa della morte fetale nel 15-24% dei casi. L'infezione può essere subclinica nella madre.  
Nel caso di PROM o in presenza di segni clinici di infezione materna, l'effettuazione dell'emocoltura (su sangue fetale o funicolare) e l'esecuzione dei tamponi di superficie auricolare e orofaringeo, con coltura per aerobi e anaerobi, possono rappresentare un importante contributo diagnostico.
  - *Mancata esecuzione dell'autopsia*  
Nel caso in cui condizioni eccezionali impediscano l'esecuzione dell'indagine autoptica è opportuno eseguire l'ecografia prima dell'espulsione del feto, l'esame esterno del cadavere, la radiografia dello scheletro. Si può prendere in esame l'esecuzione di risonanza magnetica nucleare.
-

**BIBLIOGRAFIA**

1. Alberta Medical Association. Investigation of stillbirth protocol. WorldWide Web 2004. British Columbia Reproductive Care Program. Perinatal Mortality Guideline 5. Investigation and assessment of stillbirths. Vancouver: British Columbia Reproductive Care Program, 2000.
2. College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Pregnancy, Perinatal and Neonatal Care: Investigation of Stillbirths – Guideline 1687. In: Guidelines and Statements, 1998. [http://www.umanitoba.ca/colleges/physicians\\_and\\_surgeons/Guidelines\\_and\\_Statements/16687.html](http://www.umanitoba.ca/colleges/physicians_and_surgeons/Guidelines_and_Statements/16687.html)
3. Wisconsin Stillbirth Service Program UoW. Guide to etiologic evaluation of the stillborn infant: the WISSP Protocol. In: Wisconsin Stillbirth Service Program. <http://www.wisc.edu/wissp/protocol.htm>.
4. Perinatal Mortality Special Interest Group of the Perinatal Society of Australia and New Zealand. Clinical Practice Guideline for perinatal mortality audit. The Perinatal Society of Australia and New Zealand, ed. Brisbane: The Perinatal Society of Australia and New Zealand, 2004.
5. Maternal-Fetal Medicine Committee; Clinical Practice Obstetrics Committee, Leduc L, Farine D, Armson BA, Brunner M, Crane J, Delisle MF, Gagnon R, Keenan-Lindsay L, Morin V, Mundle RW, Scheider C, Van Aerde J. Stillbirth and bereavement: guidelines for stillbirth investigation. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 540-52.
6. Ahlenius I, Floberg J, Thomassen P. Sixty-six cases of intrauterine fetal death. A prospective study with an extensive test protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 109-17.
7. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 369-78.



## 3.

*La cartella clinica del nato morto*

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI,  
GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

*Struttura della cartella*

L'adozione della cartella clinica del nato morto, prevista da una norma legislativa,\* costituisce uno dei passi fondamentali per garantire il processo di audit clinico tra tutti i professionisti impegnati nel piano diagnostico-assistenziale.

Nella registrazione dei dati è necessario bilanciare diversi elementi:

- l'eshaustività delle informazioni necessarie all'attività di audit clinico; un'anamnesi accurata (mirata a indagare i fattori specifici che risultano essere associati alla natimortalità), la descrizione degli eventuali fattori di rischio, la registrazione dei referti degli accertamenti effettuati;
- la necessità di evitare un eccessivo carico di lavoro ai professionisti interessati;
- la necessaria sinteticità degli indicatori utilizzati per l'analisi dei dati e per l'eventuale classificazione dei fattori associati al decesso.

Sulla base di questi elementi è stato ipotizzato l'utilizzo di una *cartella modulare orientata per problemi* costituita da tre sezioni:

- *prima sezione*: registrazione sintetica dei dati anagrafici e dei fattori individuati in ambito eziologico, patogenetico e dei fattori di rischio associati. Oltre a tali dati è prevista la registrazione dei risultati dell'audit clinico e degli eventuali fattori rimovibili identificati. Questa sezione può essere utilizzata, in associazione ai dati del Certificato di Assistenza al Parto, per la classificazione dei dati e l'analisi degli stessi; per questo motivo la sezione non contiene dati anagrafici e una copia può essere centralizzata;
- *seconda sezione*: è costituita da fogli bianchi. Per ogni fattore registrato nella prima sezione è possibile riportare tutte le informazioni disponibili. Per facilitare la compilazione di questa sezione e garantire, quanto più possibile, un'uniformità nella registrazione, sono resi dispo-

---

\* G.U. n. 170 del 22 luglio 1999, D.P.C.M. 9 luglio 1999: «L'esito degli accertamenti anamnestici, obiettivi e strumentali, anche in caso di risultato negativo deve essere registrato nella cartella neonatale di tutti i nati, vivi o morti».

nibili degli algoritmi diagnostico- assistenziali che dovrebbero facilitare l'attività di audit clinico. Per quanto riguarda la registrazione dell'esame clinico vi è la possibilità di utilizzare un prestampato. La sezione non deve essere centralizzata ed è prevista solo la copia cartacea;

- *terza sezione*: costituita dai referti delle indagini effettuate.

### *Apertura della cartella del «nato morto» e prime procedure al parto*

Sulla cartella, subito dopo la nascita, vanno registrate le principali caratteristiche auxometriche (peso, lunghezza complessiva e vertice-podice) e fenotipiche del feto (rigor/flaccidità corporea, macerazione cutanea, vernice caseosa, imbrattamento da meconio, colorito cutaneo prevalente, discromie cutanee, colorito delle mucose, presenza e localizzazione di macchie ipostatiche, eventuali dismetrie corporee o atteggiamenti posturali anomali), con particolare attenzione sia alla presenza di anomalie della morfogenesi maggiori che minori (includenti anche i cosiddetti «dismorfismi»).

Il pronto rilievo di queste ultime è importante per indirizzare l'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici. Circa il 15% di tutti i neonati presenta un'«anomalia minore della morfogenesi» (vedi capitolo 5), mentre la presenza di due di esse è minore. Solo circa l'1% di tutti i neonati presenta tre o più «anomalie minori», ma il 90% di essi è contemporaneamente affetto da malformazioni maggiori, frequentemente a carico di organi interni e pertanto occulte.<sup>12</sup> Le anomalie minori sono presenti in molte sindromi congenite e, pertanto, ne pongono il sospetto; il 42% dei soggetti con ritardo mentale presenta tre o più anomalie della morfogenesi, che per l'80% sono «anomalie minori».<sup>1</sup>

È, quindi, necessaria un'attenta valutazione particolarmente di quelle strutture che sono più soggette a modificazioni postmortali, come le palpebre, il naso, i padiglioni auricolari, i dermatoglifi palmari e plantari, le dita, riportando in cartella le conclusioni ispettive. Poiché il passare del tempo dopo il decesso può modificare il quadro fenotipico anche in maniera sensibile e poiché difficilmente al momento del parto sarà disponibile un medico esperto in dismorfologia fetale, è importante che il personale di sala presente al parto esegua, seguendo un protocollo definito, alcune fotografie standard del feto (vedi paragrafo successivo), che permetteranno in un secondo momento la valutazione del caso da parte di un esperto. Appare utile allegare alla cartella uno schema riassuntivo delle principali caratteristiche normali e patologiche delle strutture fetali da verificare.

Nella cartella del «nato morto» andrà registrata anche l'esecuzione di eventuali prelievi per l'espletamento di indagini microbiologiche, citogenetiche, genetiche o biochimiche a scopo diagnostico.

Il riscontro diagnostico sul «nato morto», come già ricordato, è un atto dovuto per legge. Tuttavia, in rari casi è possibile che si rinunci ad esso in considerazione delle gravissime ripercussioni che questa indagine avrebbe sui genitori del feto o su uno di essi. In questo caso andrebbero garantiti almeno:

- una seconda, approfondita, ispezione del cadavere, possibilmente espletata dall'anatomopatologo insieme ai medici dell'ospedale più esperti in patologia prenatale e dismorfologia;
- l'esecuzione di fotografie aggiuntive a quelle standard per documentare le strutture corporee più facilmente coinvolte da «anomalie minori della morfogenesi»;
- un esame radiologico dello scheletro;

- se possibile un'indagine con RMN, almeno del sistema nervoso centrale, del cuore e dei reni.

Per quanto riguarda le problematiche inerenti l'effettuazione dell'autopsia, della documentazione fotografica e dell'indagine radiologica vedi le specifiche nel capitolo 5, «Anomalie della morfogenesi e cause genetiche».

### *Timing delle indagini post-partum da eseguire sul feto «nato morto»*

#### **Prima dell'autopsia (in sala parto o nursery)**

- Esame delle principali caratteristiche auxometriche e fenotipiche del feto, con particolare attenzione alla presenza di «malformazioni minori» e registrazione dei dati rilevati su apposita cartella (sempre; subito dopo il parto).
- Raccolta di sangue dal cordone ombelicale per esame citogenetico (solo se il dato non è già disponibile; consigliabile anche nei casi in cui si siano rilevati «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi in presenza di cariotipo eseguito in gravidanza su villi coriali [CVS]; subito dopo il secondamento della placenta).
- Raccolta di sangue dal cordone ombelicale da conservare per eventuali indagini diagnostiche genetiche (solo se evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – a causa non definita o associati a cariotipo diploide; subito dopo il secondamento della placenta).
- Campionamento per esami microbiologici o per indagini di microscopia elettronica (solo su sostanziato sospetto clinico; subito dopo il parto; nel caso di prelievi per indagini ultrastrutturali va allertato per tempo l'U.O. di anatomia patologica).
- Fotografie standard del feto (sempre; possibilmente entro 30 minuti dal parto; secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico/assistenziale di afferenza).

Nel caso in cui il medico decida che sia assolutamente impossibile richiedere l'autopsia (per le gravissime ripercussioni che questa indagine avrebbe sui genitori o su uno di essi):

- eseguire esame radiologico dello scheletro (sempre; possibilmente entro 24 ore dal parto, conservando il cadavere in frigorifero a 4-6 °C);
- valutare la possibilità e l'utilità di indagine con RMN (possibilmente da effettuare entro alcune ore dal parto).

#### **Dopo l'autopsia**

- Incontro multidisciplinare tra il ginecologo e gli specialisti medici più idonei all'inquadramento del caso (in tutti i casi di evidenza di anomalie della morfogenesi, alterazioni cariotipiche o malattie a trasmissione familiare includere anche un genetista medico con esperienza clinica).
- Richiesta di consulto diagnostico o di «seconda opinione diagnostica» al centro di riferimento o di ulteriori indagini citogenetiche/genetiche/biochimiche ritenute utili (al bisogno; utilizzando «centri esperti» dichiarati e, possibilmente, condivisi con la rete diagnostico/assistenziale di afferenza); il prima possibile, in modo da garantire la risposta non oltre quattro mesi dal parto; ricordare che indagini genetiche e di citogenetica molecolare sono pos-

sibili anche da campioni inclusi in paraffina purché non fissati in formalina per oltre 24 ore (tra 24 e 48 ore risultati variabili).

- Diagnosi definitiva (sempre, comprensiva se possibile di valutazione multidisciplinare; secondo nomenclatore delle patologie riconosciuto e, possibilmente, condiviso con la rete diagnostico/assistenziale di afferenza; possibilmente non oltre sei mesi dal parto, sulla base della complessità del caso).
- Conferenza con i genitori (sempre, gestita dal curante dopo pianificazione da parte dell'équipe della «presentazione medica»); possibilmente non oltre sei mesi dal parto, sulla base della complessità del caso.
- Audit del caso (sempre).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cohen MM. The child with multiple birth defects. Oxford: Oxford University Press, 1997.
2. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 358-71.

---

**GUIDA ALLA COMPILAZIONE DELLA CARTELLA**


---

**Dati sociali**

Scolarità materna	Indicatore delle situazioni di svantaggio socio-culturale associato a esiti negativi in ambito perinatale. Si è scelto di codificare gli anni di studio della madre a integrazione del dato relativo al titolo di studio conseguito, informazione registrata nel Certificato di Assistenza al Parto.
Cittadinanza materna	Indicatore delle situazioni di svantaggio socio-culturale associato a esiti negativi in ambito perinatale. Informazione già registrata nel Certificato di Assistenza al Parto. Le possibili difficoltà di link con tale flusso informativo hanno indotto a prevedere comunque la raccolta del dato.
Paese d'origine della madre	Indicatore delle situazioni di svantaggio socio-culturale associato a esiti negativi in ambito perinatale. Informazione già registrata nel Certificato di Assistenza al Parto. Le possibili difficoltà di link con tale flusso informativo hanno indotto a prevedere comunque la raccolta del dato.

---

**Fattori di rischio materni**

Età materna	L'età materna avanzata è associata a un aumentato rischio di natimortalità. La codifica prevede il numero di anni compiuti al momento del parto.	
Parità	La multiparità è associata con un aumentato rischio di natimortalità; tale associazione è in buona parte attribuibile a esiti negativi nelle precedenti gravidanze (vedi indicatore successivo).	
Esito precedenti parti	Una precedente gravidanza esitata sfavorevolmente (nato morto, nascita pretermine e/o di basso peso per l'età gestazionale, nato con anomalie congenite) è associata a un aumentato rischio di natimortalità.	
Esposizioni o condizioni potenzialmente dannose	Obesità e sovrappeso:	Esiste una associazione dose-effetto tra gravità dell'aumento di indice di massa corporea e rischio di natimortalità. Si registra il dato per un indice di massa corporea superiore a 25.
	Fumo:	Esiste un'associazione dose-effetto tra numero di sigarette fumate e rischio di natimortalità. Si registra il dato per un'esposizione > 10 sigarette/die.
	Alcol:	Dati contrastanti sulla forza dell'associazione tra consumo di alcol e natimortalità, derivanti dalla difficoltà di registrare quantità e modalità del consumo. Si registra il dato per consumo > 5 drink/settimana (drink: 1 bicchiere di vino, 1 bottiglia di birra o 1 superalcolico).
	Caffeina:	Dati contrastanti sulla forza dell'associazione tra consumo di caffeina e natimortalità, derivanti dalla difficoltà di registrare quantità assunta. Si registra il dato per consumo > 8 tazzine/die.
	Farmaci:	Scarse informazioni su eventuali associazioni tra consumo di farmaci e aumentato rischio di natimortalità (se si escludono le anomalie genetiche). Si registrano i farmaci con conosciuti o sospetti effetti dannosi sull'esito della gravidanza e si riporta il principio attivo nelle note.
	Sostanze d'abuso:	Scarse informazioni su eventuali associazioni tra sostanze d'abuso (cocaina, eroina, cannabis) e aumentato rischio di natimortalità. Si registrano le sostanze nelle note.

---

(segue)

**Gravidanza e dati auxologici**

Gemellarità	Le gravidanze plurime sono associate a un aumentato rischio di esiti sfavorevoli in epoca perinatale (tra i quali la natimortalità). Registrare, oltre al tipo di gravidanza, la vitalità degli altri nati in caso di gravidanza plurima. Da notare che, anche se il feto è morto in epoca precedente le 22 settimane (data di reclutamento per l'audit), ma viene espulso dopo tale data, il caso viene registrato.
Età gestazionale	Riportare l'età gestazionale (in settimane e giorni) e specificare se tale età è basata sul calcolo (dalla data dell'ultima mestruazione) o stimata (ecograficamente o clinicamente).
Peso	Il peso è riportato in grammi.

**Epoca del decesso**

Rispetto al travaglio	L'epoca del decesso fetale è distinta in antepartum (prima dell'inizio del travaglio) e intrapartum (nel corso del travaglio di parto).
Movimenti fetali	Riportare le ore intercorse tra la percepita cessazione dei movimenti fetali e il momento della diagnosi di morte fetale da parte dei professionisti.
Valutazione clinica	Riportare la stima delle ore intercorse tra la presunta epoca della morte fetale e il momento della diagnosi di morte fetale da parte dei professionisti (la stima è effettuata dopo l'espulsione del feto e quindi vanno sottratte le ore intercorse tra il parto e il momento della valutazione clinica).

**Indagini effettuate**

Lo scopo della registrazione degli accertamenti definiti come fondamentali dal protocollo di indagine diagnostica è quella di valutare le difficoltà di adesione allo stesso.

Ecografia fetale	Registrare se effettuata ecografia fetale con valutazione della biometria fetale, eventuali anomalie fetali e quantità liquido amniotico. Se la valutazione ecografica è stata effettuata solo per registrare la morte fetale codifica: «no».
Amniocentesi	Registrare se effettuata amniocentesi prima dell'espulsione del feto al fine di prelevare liquido amniotico per indagini del kariogramma e microbiologiche.
Esame sangue materno	Registrare se effettuati «tutti» gli accertamenti fondamentali previsti dal protocollo di indagine o se l'effettuazione è incompleta.
Esame esterno del cadavere	Si intende l'effettuazione dell'esame esterno da parte del professionista clinico che ha seguito l'espulsione del feto. L'esame clinico effettuato dall'anatomo-patologo rientra nell'esame autoptico.
Esami sangue fetale	Registrare se è stato effettuato prelievo di sangue cordonale per gli accertamenti previsti dal protocollo d'indagine.
Crioconservazione cordone ombelicale	Registrare se è stato effettuato prelievo di cordone ombelicale crioconservato per gli accertamenti previsti dal protocollo d'indagine.
Fotografia feto	Registrare se effettuate le fotografie del feto (sia che le stesse siano state effettuate in sala parto che al momento dell'autopsia).
Esame placenta	Registrare se effettuati gli accertamenti su placenta, membrane e funicolo (come previsto da protocollo).
Esame autoptico	Registrare se effettuata indagine autoptica.
Cariogramma	Registrare se sono stati inviati campioni (indipendentemente dal tipo) per effettuazione kariogramma e se è stato possibile eseguire lo stesso con successo.

(segue)

### Condizioni rilevanti al momento del decesso

Registrare la presenza o meno della patologia o condizione rilevante rispetto al momento del decesso, indipendentemente che la si ritenga o meno far parte della rete causale che sta alla base del decesso. Se mancano notizie anamnestiche specifiche o non sono stati svolti gli accertamenti per escludere la condizione, si codifica «non conosciuto». Vi sono raggruppamenti delle condizioni (contrassegnati da una lettera) comprendenti le specifiche condizioni (contrassegnate da un numero (ad esempio, la restrizione di crescita fetale è classificata come A;7).

#### Gruppo A: feto

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 1. Anomalia congenita letale      | Registrare se presente (per diagnosi prenatale o posta successivamente all'espulsione del feto) un'anomalia congenita (cromosomica, strutturale o funzionale) che si ritiene possa costituire un importante fattore contribuente al decesso (anche se non vi sono certezze sulla letalità precoce associata alla specifica anomalia). Riportare nelle note l'anomalia diagnosticata o sospettata.   |
| 2. Infezione                      | <i>2.1 cronica; 2.2 acuta</i><br>La diagnosi di infezione richiede diagnosi di una specifica infezione (tramite dimostrazione istologica o sierologica o biomolecolare dell'agente infettante). Vanno esclusi i casi con sola evidenza istologica di flogosi senza rilievo morfologico o immunostochimico di microrganismi o di alterazioni citopatiche specifiche (tipo «da CMV», «da HSV», ecc.). Per l'inclusione nella categoria «Gruppo A2» è sufficiente il rilievo di «batteri» (possibilmente con la specifica: bacilloformi o cocchiformi, Gram+ o Gram-) o di «miceti». |
| 3. Idrope non immune              | Presenza di un accumulo eccessivo di liquido nel corpo fetale, nei tessuti o nelle cavità sierose: è necessario che almeno due distretti fetali siano interessati. L'idrope a patogenesi non immune viene catalogata come la complicazione relativa a una patologia che può essere determinata da un'alterazione genetica o infettiva: le anomalie che possono determinare idrope sono numerose.  |
| 4. Isoimmunizzazione              | Formazione di anticorpi contro antigeni della stessa specie (isoantigeni), come la formazione di anticorpi anti-Rh, in una persona Rh negativa: è necessario documentare il titolo anticorpale.   |
| 5. Emorragia feto-materna         | Fenomeno biologico caratterizzato dal passaggio transplacentare di emazie fetali durante la gravidanza con conseguente possibile immunizzazione. Calcolare la percentuale di trasfusione.   |
| 6. Trasfusione feto-fetale        | Presenza di connessioni vascolari, a livello placentare, tra due feti per cui vi è un passaggio di sangue dal soggetto «donatore» all'altro «ricevente». Quest'ultimo può morire per collasso cardiaco. Il «donatore» invece può morire per anemia marcata. Necessaria l'evidenza di alterazioni dell'accrescimento.  |
| 7. Restrizione crescita fetale    | Peso alla nascita inferiore al 10° centile per epoca gestazionale e sesso, in qualsiasi momento della gestazione; oppure documentazione ecografica di flessione e/o arresto dello sviluppo fetale.  |
| 8. Emorragie multiviscerali       | Emorragie interessanti più visceri.   |
| 9. Lesioni viscerali o infartuali | Lesioni ipoperfusive da shock o infartuali su base occlusiva.   |

#### Gruppo B: cordone ombelicale

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1. Prolasso funicolo          | Presenza di una o più anse di funicolo al davanti della parte presentata, a membrane rotte. Si parla invece di procidenza quando le membrane sono integre.  |
| 2. Nodo o cappio costringente | I nodi veri consistono in un reale annodamento del funicolo in presenza di una riduzione marcata della gelatina di Wharton.   |
| 3. Inserzione velamentosa     | Inserzione del cordone ombelicale sulle membrane a una certa distanza dalla placenta con i vasi funicolari che decorrono per un tratto più o meno lungo fra corion e amnios prima di raggiungere il margine placentare. |
| 4. Trombosi vascolari         | Trombosi murali o occludenti in qualsiasi stadio di organizzazione di uno o più vasi del cordone ombelicale.  |

(segue)

**Gruppo C: placenta**

- |                        |  |
|------------------------|--|
| 1. Distacco placenta   | Separazione della placenta impiantata regolarmente, in una gravidanza di 20 o più settimane, oppure nel corso del travaglio, prima dell'espulsione del feto. L'entità deve riguardare almeno il 30% dell'impianto e/o presentarsi acutamente, con marcata emorragia materna. |
| 2. Placenta praevia    | Impianto placentare anomalo, tale da ricoprire in tutto o in parte l'orifizio uterino interno: con emorragia marcata oppure cronica, che documenti lo stato di grave anemia materna.   |
| 3. Vasa praevia        | Rottura improvvisa di vasi fetali che attraversano o decorrono in prossimità dell'orifizio uterino interno: tali vasi decorrono entro le membrane e la loro rottura induce marcata emorragia fetale.   |
| 4. Altra insufficienza | Documentazione istologica di infarti e/o lesioni parenchimali placentari che riguardino almeno il 50% dell'organo.   |
| 5. Corionamniosite     | Senza segni di vasculite dei vasi del piatto coriale o del cordone ombelicale.   |
| 6. Neoplasie           | Corangioma o corangiomasiosi.  |

**Gruppo D: ambiente endoamniotico**

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1. Segni flogosi endouterina | Include i quadri istologici di «flogosi del cordone ombelicale, con o senza vasculite», quelli di «presenza di cellule infiammatorie nel liquido amniotico» (verificata per il rilievo di granulociti nel lume tracheo-bronchiale/esofago-gastrico/intestinale o nello spazio tra sacco amniotico e piatto coriale della placenta e delle membrane amniocoriali libere) e quelli di «flogosi viscerale fetale», con o senza evidenza (da specificare) di agenti infettivi. |
| 2. Oligoidramnios            | Se abbastanza severo da essere considerato rilevante.  |
| 3. Polidramnios              | Se abbastanza severo da essere considerato rilevante.  |

**Gruppo E: utero**

- |                     |   |
|---------------------|---|
| 1. Rottura          | Lacerazione o soluzione di continuo dell'utero dovuta a trauma o in corso di travaglio che può essere accompagnata da fuoriuscita del feto e del sacco amniotico in cavità peritoneale. Necessario documentare lo stato di sofferenza fetale acuta. |
| 2. Anomalie uterine | Le più frequenti anomalie uterine sono il risultato di una difettosa fusione dei dotti mülleriani. La variabilità del difetto rende difficile la classificazione e la determinazione della vera incidenza dell'anomalia. Voluminosi leiomiomi.      |

*(segue)*

---

**Gruppo F: madre**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. Diabete                          | Lo scompenso metabolico deve essere documentato da livelli di emoglobina glicata >8.  |
| 2. Malattie tiroide                 | Lo scompenso tiroideo deve essere documentato dai livelli di tiroxina libera.   |
| 3. Ipertensione essenziale          | PA sistolica $\geq 140$ mmHg e/o PA diastolica $\geq 90$ mmHg, riscontrata in almeno due misurazioni, a 6 ore di distanza, prima della 20ª settimana.   |
| 4. Ipertensione gravidica           | PA sistolica $\geq 140$ mmHg e/o PA diastolica $\geq 90$ mmHg, riscontrata in almeno due misurazioni, a 6 ore di distanza, dopo la 20ª settimana, in gravida precedentemente normotesa. L'associazione di proteinuria, con almeno 300 mg/24 ore, definisce la pre-eclampsia.  |
| 5. LES/sindr. antifosfolipide       | Il LES è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune che colpisce molti sistemi del corpo. Le caratteristiche fisiopatologiche di questa malattia del collagene comprendono vasculiti gravi, interessamento renale, lesioni della cute e del SNC. Associazione tra trombosi arteriose o venose e/o poliabortività con la presenza nel siero di anticorpi antifosfolipidi (anticardiopina, lupus anticoagulante, ecc.). |
| 6. Colestasi                        | Prurito generalizzato con aumento delle transaminasi e/o documentato incremento degli acidi biliari.  |
| 7. Cattivo uso di farmaci           | Considerare anche eventuali abusi di sostanze tossiche o nocive.  |
| 8. Rottura prematura delle membrane | Associata o non associata a segni di flogosi placentare/endoamniotica fetale.   |

---

**Gruppo G: decesso intrapartum**

- |             |   |
|-------------|---|
| 1. Asfissia | Condizione di ipossiemia, ipercapnia e acidosi respiratoria e metabolica che può svilupparsi prima o durante il travaglio o immediatamente dopo il parto. La condizione può essere dovuta a insufficienza utero-placentare, abruptio placentae, placenta praevia, tetania uterina o ostruzione ombelicale. Anche difetti congeniti, come l'ernia diaframmatica o effetti collaterali di ansiolitici o analgesici, possono essere coinvolti. |
|-------------|---|
-

Copia da inviare al «Rapporto confidenziale regionale sulla natimortalità»

**Cartella clinica del nato morto**

Ospedale di: \_\_\_\_\_

Numero SDO madre: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Data diagnosi decesso: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Data compilazione scheda: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Anni di scolarità materna: [ ] [ ]  non conosciuto (n.c.)Cittadinanza materna:  italiana  straniera (specificare):  n.c.Paese di nascita madre:  Italiana  altro paese (specificare):  n.c.**Fattori di rischio materni**

Età materna: [ ] [ ] (anni compiuti al momento del parto)

Parità: [ ] [ ] (numero parti precedenti)

Se precedenti nati presenza di:  nati morti  nati pretermine  nati di basso peso per età gestazionale

Esposizioni potenzialmente dannose (vedi note codifica)

obesità/sovrappeso (BMI > 25)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	caffaina (> 8 tazzine/die)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
fumo (> 10 sigarette/die)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	farmaci (se rischio conosciuto, specificare)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
alcol (> 5 drink/settimana)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	sostanze d'abuso (specificare)	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.

Note: \_\_\_\_\_

Gravidanza:  singola  plurima se plurima, vitalità altri nati: nati vivi n. [ ] nati morti n. [ ]Età gestazionale: [ ] [ ] settimane [ ] giorni età gestazionale:  calcolata  stimata

Peso: [ ] [ ] [ ] [ ] grammi

**Epoca del decesso**Decesso:  antepartum  intrapartumUltimi movimenti fetali avvertiti [ ] [ ] [ ] ore prima della diagnosi di morte fetale  n.c.Valutazione clinica: decesso riferibile a [ ] [ ] [ ] ore prima della diagnosi di morte fetale  n.c.**Indagini effettuate**

ecografia fetale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	es. esterno feto	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	esame placenta	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
amniocentesi	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	fotografia feto	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No	autopsia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
es. sangue madre	<input type="checkbox"/> completi <input type="checkbox"/> incompleti	cariogramma		<input type="checkbox"/> successo <input type="checkbox"/> insuccesso	

(segue)

Condizioni rilevanti al momento del decesso			
<b>Gruppo A: feto</b>		<b>Gruppo D: ambiente endoamniotico</b>	
1. anomalia congenita letale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	1. segni flogosi endouterina	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
2. infezione accertata	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	2. oligoidramnios*	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
2.1 cronica	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	3. ploidramnios*	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
2.2 acuta	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	4. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
3. idrope non immune	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	<b>Gruppo E: utero</b>	
4. isoimmunizzazione	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	1. rottura	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
5. emorragia feto-materna	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	2. anomalie uterine	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
6. trasfusione feto-fetale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	3. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
7. restrizione crescita fetale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	<b>Gruppo F: madre</b>	
8. emorragie multiviscerali	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	1. diabete	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
9. lesioni ipoperfusive		2. malattie tiroide	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
o infartuali	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	3. ipertensione essenziale	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
10. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	4. ipertensione in gravidanza	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
<b>Gruppo B: cordone ombelicale</b>		5. LES / sindr. antifosfolipide	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
1. prolasso	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	6. colestasi	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
2. nodo o cappio costringente*	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	7. cattivo uso farmaci	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
3. inserzione velamentosa	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	8. rottura prematura	
4. trombosi vascolari	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	delle membrane	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
5. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	9. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
<b>Gruppo C: placenta</b>		<b>Gruppo G: intrapartum</b>	
1. distacco	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	1. asfissia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
2. praevia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	2. trauma nascita	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
3. vasa praevia	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	<b>Gruppo H: trauma</b>	
4. altra «insufficienza»		1. esterno	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
placentare	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.	2. iatrogenico	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.
5. corionamniosite	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.		
6. neoplasie	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.		
7. altro	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> n.c.		

<b>Gruppo I: non classificata</b>	
1. nonostante effettuazione delle indagini indicate dal protocollo	2. non effettuati tutti gli accertamenti indicati

Identificazione fattori rimovibili	Condizione (gruppo e numero)
<input type="checkbox"/> Assistenza adeguata	□ □
<input type="checkbox"/> Assistenza <i>non</i> adeguata, un diverso trattamento non avrebbe influenzato gli esiti	□ □
<input type="checkbox"/> Assistenza <i>non</i> adeguata, un diverso trattamento <i>avrebbe potuto</i> determinare un differente esito	□ □
<input type="checkbox"/> Assistenza <i>non</i> adeguata, un diverso trattamento <i>avrebbe determinato ragionevolmente</i> un diverso esito	□ □
Riportare sinteticamente la natura dell'inadeguatezza (diagnostica, assistenziale...)	
.....	

Sintesi dell'audit	Condizione (gruppo e numero)
<input type="checkbox"/> Condizione rilevante individuata come primaria	□ □
<input type="checkbox"/> Condizione rilevante individuata come associata	□ □
<input type="checkbox"/> Condizione rilevante individuata come associata	□ □
<input type="checkbox"/> Condizione rilevante individuata come associata	□ □



**Esame esterno del cadavere**

Peso: [ ] [ ] [ ] [ ] g

Lunghezza: [ ] [ ] cm

Circonferenza cranica: [ ] [ ] cm

*Aspetto generale e stima datazione epoca di morte*

- Non segni di macerazione  
 Pochi cambiamenti, pelle «sbollentata» (< 12 ore)  
 Segno del gradino alle ossa craniche; vescicolazioni della pelle (12-48 ore)  
 Aumentata mobilità articolazioni; distacco pelle da mani e piedi (49-72 ore)  
 Mobilità sinfisi mento e pube; massiva disepitelizzazione della pelle (> 72 ore)

**cranio**

- relativamente normale       forma anomala: \_\_\_\_\_  difetti dello scalpo  
 difetti della teca: \_\_\_\_\_  masse craniche: \_\_\_\_\_  pliche laterali (pterigium)

**occhi**

- normali      fusione palpebre:  sì  no      rime:  upslanting (v)  downslanting (Λ)  
 globi oculari:  infossati  prominenti      apparentemente:  piccoli  grandi  
 apparente:  ipertelorismo  ipotelorismo      sopracciglia:  tendenza a sinofria  assenza

**naso**

- normale      apparentemente:  piccolo  grande  
 narici apparentemente:  pervie  ostruite      narice singola:  sì  no  
 dimensioni naturali      apparentemente:  grandi  piccole

**bocca**

- rima labiale:  upslanting (v)  downslanting (Λ)  
 presenza di:  labioschisi  palatoschisi \_\_\_\_\_  
 apparente micrognazia  altre anomalie mascella e mandibola \_\_\_\_\_

**orecchie**

- normali       forma anomala: \_\_\_\_\_  
 a impianto basso      ruotate  posteriormente  anteriormente  
 appendici preauricolari       fistole preauricolari

**collo**

- normale  corto  eccesso o ridondanza della pelle  
 massa cistica (igroma): \_\_\_\_\_

**torace**

- normale  asimmetrico  piccolo e stretto  a botte

**addome**

- normale  disteso  piatto  
 difetti della parete:  gastroschisi  onfalocoele  ernia  
 funicolo ombelicale: numero dei vasi [ ]  anomalie cliniche: \_\_\_\_\_

**dorso**

- normale  spina bifida (sospetto livello del difetto: \_\_\_\_\_ )  
 apparente scoliosi  apparente cifosi

**arti**

- lunghezza:  normale  apparentemente corti  apparentemente lunghi  
 difetti in riduzione: \_\_\_\_\_  
 altre anomalie: \_\_\_\_\_

**mani e piedi**

- normali  polidattilia \_\_\_\_\_  sindattilia \_\_\_\_\_  
 altre anomalie: \_\_\_\_\_

**genitali**

- normali  
 anomalie:

**altro**

## Algoritmi per la compilazione della cartella clinica

### Malattie materne

#### Iperensione

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra ipertensione e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di ipertensione (cronica o insorta in gravidanza) e l'eventuale sovrapposizione di pre-eclampsia o crisi eclamptica
- prendere in considerazione:
  - l'adeguatezza del trattamento e i risultati nel controllo pressorio
  - i segni di insufficienza utero-placentare e in particolare un ritardo di crescita intrauterino
  - l'esistenza di distacco intempestivo della placenta e la sua entità
  - il grado di trombocitopenia se presenza di HELLP syndrome
  - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, obesità, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, trombofilia)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di emorragia feto-materna
  - la presenza di trombofilia se pre-eclampsia o HELLP syndrome

##### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con ipertensione (pre-gestazionale o gestazionale), nell'attuale gravidanza:

- adeguato monitoraggio della pressione e della crescita fetale
- se rischio di pre-eclampsia valutare profilassi con antiaggreganti piastrinici

#### Diabete

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra diabete e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di diabete distinguendo il pre-gestazionale (tipo 1 e 2) dal gestazionale. Per quanto riguarda il tipo 2 vedi punto successivo relativo alle indagini
- prendere in considerazione:
  - se diabete pre-gestazionale, i valori di Hb1c all'inizio e alla fine della gravidanza
  - le modalità del monitoraggio (glicemia in gravidanza e terapia instaurata)
  - l'indice di massa corporea pre-gestazionale e l'incremento di peso in gravidanza
  - i fattori di rischio associati (età, fumo, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (ipertensione cronica, trombofilia)
  - l'eventuale LGA (grande per l'epoca gestazionale)
  - la presenza di polidramnios
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - nel caso di diabete gestazionale, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)
  - nel caso di nato morto senza altra causa apparente, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)

##### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna che ha sviluppato diabete gestazionale in quella attuale o in caso di nato morto senza apparente causa:

- valutazione di eventuale intolleranza ai carboidrati o diabete tipo 2 in epoca pre-gestazionale o all'inizio della gravidanza

(segue)

In caso di futura gravidanza in donna con diabete pre-gestazionale o diabete tipo 2 diagnosticato dopo il parto:

- valutazione della HbA1c in epoca preconcezionale o all'inizio della gravidanza

In entrambi i casi:

- definizione di un piano di monitoraggio e terapia in gravidanza
- definizione di un piano di monitoraggio in prossimità del parto

---

## Trombofilia

---

### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra trombofilia e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - l'anamnesi ostetrica relativa a perdite embrio-fetali ricorrenti
  - l'anamnesi familiare per trombosi venosa profonda/embolia polmonare
  - l'esistenza di eventi trombotici in gravidanza
  - l'esistenza di distacco intempestivo di placenta
  - la coesistenza di patologie materne: pre-eclampsia severa, HELLP syndrome
  - l'esistenza di difetto di crescita intrauterino
- indagare:
  - alterazioni placentari (vedi capitolo 4)

### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno:

- indagare, a distanza di tempo dal parto, i fattori più frequentemente associati a perdita fetale tardiva: proteina S, resistenza alla proteina C attivata e, se positiva, fattore V di Leiden, eterozigosi protrombina, anticorpi antifosfolipidi, anticorpi anticardiolipina e omocistineinemia a digiuno
- valutare opportunità di trattamento con eparina a basso peso molecolare

---

## Lupus eritematoso sistemico

---

### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra lupus eritematoso sistemico e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - storia ostetrica relativa ad aborti spontanei
  - eventuale interessamento renale e/o del sistema nervoso centrale
  - esistenza di pre-eclampsia o HELLP syndrome
  - andamento clinico della malattia nel corso della gravidanza
- indagare:
  - presenza di Ab antifosfolipidi, anticoagulanti lupus, Ab anticardiolipina
  - presenza di anomalie placentari (vedi capitolo 4)

### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- presenza di Ab antifosfolipidi, anticoagulanti lupus, Ab anticardiolipina

---

## Malattia renale cronica

---

### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra insufficienza renale e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - eventuale presenza stato ipertensivo e sua gravità
  - eventuale presenza di anemia e sua gravità
  - andamento clinico e laboratoristico della malattia nel corso della gravidanza

---

## Patologia tiroidea

---

### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra patologia tiroidea e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - eventuale diagnosi precedente la gravidanza di iper- o ipotiroidismo; trattamento instaurato e livelli TSH/T4 in gravidanza
  - eventuale storia di iperemesi gravidica
  - anamnesi positiva per ipertensione cronica e pre-eclampsia; diabete tipo 1 o 2
  - parto pretermine; tachicardia fetale o diagnosi ultrasonografica di insufficienza cardiaca congestizia
- indagare:
  - TSH e T4 materno

### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- TSH e T4, anticorpi anti-TPO e anti-TBG materni

---

## Colestasi gravidica

---

### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra colestasi in gravidanza e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- epoca di insorgenza dei sintomi (prurito) e gravità della malattia, trattamento instaurato e andamento degli esami di laboratorio
- eventuale presenza di liquido amniotico tinto
- eventuale profilo di benessere fetale non rassicurante

### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nuova gravidanza è opportuno programmare:

- valutazione a partire dalle 36 settimane di acidi biliari e transaminasi
-

## Patologie o condizioni in corso di gravidanza

### Infezioni materne

#### Indagine delle condizioni associate

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di infezione materna e nato morto è opportuno:

- *in tutti i casi di nato morto:*
  - valutare completezza dati anamnestici sullo stato immunitario della donna (compresi i controlli da effettuarsi in gravidanza) rispetto a rosolia, sifilide, toxoplasmosi, herpes
  - se donna immigrata proveniente da aree geografiche endemiche per malattie infettive, prendere in considerazione anche: malaria, febbre ricorrente africana
  - registrare eventuali vaccinazioni effettuate (rosolia, varicella, morbillo)
  - controllare esito screening batteriuria asintomatica e SGB
  - indagare presenza di esistenza di sintomatologia in gravidanza riferibile a malattia infettiva
  - accertare esistenza di pPROM e sue caratteristiche (durata, segni laboratoristici di infezione)
  - prescrivere valutazione sierologia Cytomegalovirus e Parvovirus B19
  - effettuare coltura tamponi vagino-rettale per streptococco  $\beta$  emolitico gruppo B
  - colture microbiologiche placenta:
- *se rottura prematura delle membrane (pPROM), segni placentari o fetali suggestivi di infezione, vedi capitolo 4*
- oltre agli accertamenti sopra riportati, effettuare coltura per: U. urealyticum, E. coli, Mycoplasma hominis, Klebsiella, Listeria monocytogenes

#### Rischio di ricorrenza

Informare la paziente sul basso rischio di ricorrenza e garantire l'esecuzione di eventuali vaccinazioni non precedentemente effettuate

### Restrizione della crescita fetale

#### Indagine delle condizioni associate

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di restrizione di crescita fetale e nato morto è opportuno:

- valutare attentamente la curva di crescita fetale al fine di individuare correttamente i «veri» casi di restrizione della crescita fetale (se possibile analizzare anche i dati con curve «personalizzate»)
- in caso di gravidanza gemellare valutare le curve di crescita degli altri gemelli (vedi algoritmo specifico)
- garantire un'attenta valutazione dei dati anamnestici e laboratoristici onde escludere l'esistenza di infezioni (vedi algoritmo specifico) con particolare attenzione al referto dell'indagine placentare
- valutare l'eventuale esistenza di condizione ipertensiva (vedi algoritmo specifico) con particolare attenzione al referto dell'indagine placentare
- garantire una attenta valutazione del feto per individuare eventuali anomalie fetali. Prendere in esame anche gli esiti delle indagini ecografiche e l'esito delle analisi cromosomiche. Effettuare sempre il cariotipo fetale (se non eseguito in gravidanza), le foto del feto e l'Rx dello scheletro
- valutare attentamente la funzione placentare sia analizzando i risultati dell'ecocolore Doppler sia i dati macroscopici e istologici della placenta

#### Rischio di ricorrenza

Informare la paziente sul rischio di ricorrenza in base al rilievo delle eventuali condizioni associate alla restrizione di crescita fetale. Definire il piano assistenziale per una futura eventuale gravidanza

### Emorragia feto-materna

#### Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di emorragia feto-materna e nato morto è opportuno:

(segue)

- 
- valutare l'esistenza anamnestica di un trauma addominale
  - valutare l'eventuale esistenza di una restrizione di crescita fetale (vedi algoritmo specifico) e distacchi cronici della placenta
  - valutare anamnesi positiva per diagnostica prenatale invasiva (amniocentesi o villocentesi) o per versione cefalica esterna
  - valutare presenza anemia fetale (emocromo su sangue funicolare)
  - valutare entità dell'emorragia con metodo citofluorimetrico (quando possibile). Ricordare che è opportuno che il prelievo sia stato effettuato prima dell'espulsione del feto
  - valutare attentamente l'istologia placentare e il quadro autoptico

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul basso rischio di ricorrenza

---

### **Incidenti cordone ombelicale**

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra incidenti del cordone ombelicale e nato morto è opportuno:

- definire la lunghezza (troppo corto/troppo lungo)
- verificare l'ipospiralizzazione e l'iperspiralizzazione tramite UCI (umbilical cord index)
- verificare la presenza di nodi veri, torsione, costrizione, giri intorno al collo
- riscontrare un'inserzione velamentosa
- riscontrare una rottura di cordone o dei vasi ombelicali
- diagnosticare una procidenza o prolasso
- accertare mediante indagine istopatologica la presenza di: arteria singola, ematoma, aneurisma, trombosi o qualsiasi altra anomalia
- verificare un'emorragia fetale
- verificare i danni ipossici tissutali
- riscontrare segni di compressione e occlusione (o di dilatazione della vena)
- prendere in considerazione eventuali associazioni di più riscontri
- considerare casi di incidenti di cordone in gravidanze pregresse

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente di un possibile rischio di ricorrenza, anche se i dati su questa possibilità sono a tutt'oggi mancanti

---

### **Gravidanze multiple**

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra gemellarità e nato morto è opportuno:

- definire corialità e amnioticità
- valutare coesistenza di patologia della gravidanza (restrizione crescita fetale, diabete gestazionale, ipertensione, pPROM, parto pretermine). Vedi algoritmi specifici
- valutare eventuale presenza di rottura del setto di separazione dei sacchi amniotici
- valutare eventuale accrescimento fetale discordante
- valutare eventuale presenza di anomalie discordanti
- valutare eventuale presenza di sindrome da trasfusione feto-fetale
- valutare eventuale presenza di «twin reversed arterial perfusion syndrome»

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul rischio di ricorrenza distinguendo tra ricorrenza della gemellarità e della condizione associata al decesso

---

## Fattori di rischio

---

### Obesità e sovrappeso

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra sovrappeso o obesità materna e nato morto è opportuno:

- definire l'indice di massa corporea pre-gestazionale oppure entro la 12<sup>a</sup> settimana
- prendere in considerazione:
  - l'età gestazionale alla quale si è verificato il decesso
  - la parità
  - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, diabete tipo 2, forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di diabete tipo 2 o intolleranza glucidica

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con sovrappeso o obesità nell'attuale gravidanza:

- trattamento in epoca preconcezionale atto a ridurre l'indice di massa corporea
- attenta valutazione delle condizioni associate all'obesità (ridotta tolleranza ai carboidrati, diabete tipo 2, stati ipertensivi, ecc.)
- assistenza in gravidanza secondo le raccomandazioni internazionali

---

### Fumo materno

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra fumo materno e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (numero di sigarette e modalità di assunzione; valutare anche l'esposizione passiva) e l'eventuale periodo in cui è avvenuta l'interruzione dell'esposizione
- prendere in considerazione:
  - la coesistenza di patologie correlate al fumo (distacco intempestivo di placenta, placenta praevia)
  - la coesistenza di altre patologie materne (forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine al fumo, garantire interventi atti a facilitare l'interruzione dell'esposizione, anche passiva

---

### Assunzione di caffeina

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra assunzione di caffeina e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (sulla base dei consumi, cercare di stabilire una stima della quantità di caffeina assunta giornalmente) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza
  - indagare:
    - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
    - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale
- 

*(segue)*

*Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di caffeina, facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata

---

**Assunzione di alcol**

---

*Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra assunzione di alcol e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (in particolare differenziando consumo giornaliero e assunzioni acute di grandi quantità) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza. Per le assunzioni di grandi quantità indagare il rapporto temporale con l'evento
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina nonché la presenza di segni dismorfici suggestivi di sindrome feto-alcolica
  - eventuale analisi del meconio (etil-esteri acidi grassi)

*Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di alcol, facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata

---

## 4. *L'indagine anatomo-patologica sulla morte fetale*

GAETANO BULFAMANTE, LAURA AVAGLIANO\*

### *L'autopsia per il riscontro diagnostico*

L'importanza della diagnostica anatomo-patologica per il chiarimento delle cause e dei meccanismi della morte endouterina fetale è diffusamente riconosciuta, venendo considerata tra le indagini «maggiori» da effettuare.<sup>12</sup>

Non è inconsueto, tuttavia, che i clinici non vi ricorrano o la utilizzino in modo incompleto (richiedendo solo l'autopsia o solo l'esame della placenta), giustificando questo con diverse motivazioni che meritano un'attenta discussione.

Questo atteggiamento, difatti, priva i genitori e i curanti di un fondamentale contributo diagnostico e ha reso debole la ricerca scientifica sul «nato morto» contribuendo ad ampliare ingiustificatamente il numero di casi considerati «ad eziopatogenesi ignota».

### **I soggetti dell'indagine anatomo-patologica nel «nato morto»**

Per prima cosa bisogna ricordare che placenta e feto sono «un'unità morfofunzionale». La placenta, seppure includa una porzione della mucosa uterina materna (decidua del piatto basale e dei setti intercotiledonari) e sia permeata dal sangue materno (che peraltro non viene a diretto contatto con quello fetale), è anatomicamente e geneticamente un organo del feto.

Questo organo, sito all'esterno del corpo e collegato ad esso tramite il cordone ombelicale, svolge molteplici funzioni cruciali per il mantenimento della gravidanza e lo sviluppo e la crescita del feto. In particolare si devono ricordare le funzioni di scambio di gas, metaboliti e minerali tra madre e feto, la funzione endocrina e quella immunitaria.

Eseguire l'autopsia per riscontro diagnostico senza esaminare la placenta equivale a eseguire l'autopsia di un adulto decidendo di non indagare i polmoni, un certo numero di organi endocrini, l'intestino e parte del sistema immunocompetente.

Per questo motivo nei paragrafi e capitoli successivi, quando si farà riferimento all'autopsia per riscontro diagnostico (o «riscontro diagnostico») sul nato morto, si darà per scontato che essa includa l'esame anatomo-patologico completo (macroscopico e istologico) della placenta.

---

\* La prima parte del capitolo, «L'autopsia per il riscontro diagnostico», è di Gaetano Bulfamante; la seconda, «Significato clinico delle lesioni placentari indagate per via anatomica», è di Gaetano Bulfamante e Laura Avagliano.

Sebbene per la legislazione italiana l'esecuzione del riscontro diagnostico sia obbligatoria per i «nati morti» e non necessiti di alcuna autorizzazione da parte dei genitori (vedi paragrafo «La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)»), nei rari casi in cui la risposta emotiva di questi ultimi metta a rischio in modo reale la sicurezza loro o altrui, è importante eseguire almeno l'esame anatomico-patologico della placenta, poiché questa indagine può fornire informazioni di elevato contenuto sia sui meccanismi del decesso (ad esempio, distacco di placenta o trombosi dei vasi del cordone ombelicale) che sulla sua eziologia (dimostrando ad esempio alterazioni indicative di diabete gestazionale o la presenza di flogosi associata a specifici agenti infettivi).

Non è, al contrario, applicabile in Italia la metodica della cosiddetta «autopsia perinatale minimamente invasiva», basata sull'esecuzione di biopsie multiorgano sotto guida strumentale in sostituzione dell'autopsia.<sup>34</sup> Difatti nel nostro Paese il prelievo di tessuti da un soggetto deceduto è consentito solo nell'ambito dello svolgimento dell'autopsia o dell'espianto per trapianto. Inoltre va considerata la bassa efficacia della metodica «minimamente invasiva», poiché meno del 50% dei campioni biotici risulta adeguato per l'indagine istologica.<sup>4</sup>

### I punti critici dell'autopsia del nato morto

L'autopsia rimane ancora oggi l'indagine più approfondita e con il miglior rapporto costi/benefici di cui disponiamo. La ricerca medica periodicamente valuta l'affidabilità diagnostica di tecnologie più moderne di indagine morfologica, come l'ecografia o la risonanza magnetica nucleare, ma finisce sempre con il riconoscere che, sebbene sia utile affiancare i dati strumentali a quelli autoptici, nessuna metodica di imaging è in grado di sostituire il riscontro diagnostico. In recenti studi di popolazioni autoptiche fetali<sup>56</sup> è stato rilevato che la risonanza magnetica nucleare perde «informazioni essenziali» nel 71% dei casi, anche quando utilizzata sul sistema nervoso centrale, uno degli apparati in cui offre i migliori risultati, mentre l'autopsia fornisce nel 40% dei casi informazioni aggiuntive di importanza clinica rispetto all'ecografia.

Dobbiamo allora domandarci perché l'autopsia del nato morto non sia richiesta costantemente e quali siano i fattori critici che determinano la qualità di questa complessa indagine diagnostica, poiché la risposta a queste problematiche è decisiva per il successo di un progetto di rete di audit sul territorio.

L'autopsia: un ausilio o un'indagine?

Anche se il regolamento di polizia mortuaria differenzia con chiarezza l'autopsia giudiziaria dall'autopsia effettuata per riscontro diagnostico, questo termine evoca ancora oggi in molti medici il timore di valutazioni inquisitorie. Nulla è più sbagliato di questo, particolarmente nel settore della diagnostica del nato morto. Questo evento gravissimo avviene in condizioni di assoluta particolarità, poiché il paziente non è direttamente visitabile, gli strumenti diagnostici di cui disponiamo sono limitati e, quasi sempre, il decesso si realizza in un momento a noi sconosciuto. L'autopsia diventa, pertanto, il primo esame effettuabile direttamente sul paziente-feto e ha le potenzialità di un esame «totale» sullo stesso. Il suo obiettivo non è l'accertamento di responsabilità (nei limiti di quanto definito dai regolamenti di polizia mortuaria e della professione medica, relativamente al rilievo di sospetti di reato) ma l'accertamento delle patologie a carico del deceduto e la ricostruzione epicritica delle cause e dei meccanismi del decesso.

Per ottenere questo è innegabile che l'autopsia vada eseguita «con esperienza» e secondo procedure esaustive, ma non è accettabile l'atteggiamento di chi decide di non far eseguire questo esame nel timore che una diagnostica autoptica errata o imprecisa gli si ritorca ingiustamente contro.

Questo atteggiamento oggi è particolarmente pericoloso poiché, inducendo il dubbio di una volontà di omissione di dati, ingenera sospetti sull'operato dei curanti. In una medicina basata sulle evidenze e sulla «gestione del rischio», la prima attenzione deve essere rivolta all'impegno di comprendere quanto è accaduto, dando tra l'altro un importante messaggio di empatia e afflato umano ai genitori del feto deceduto.

L'audit perinatale in caso di morte fetale è uno degli strumenti più efficaci per incrementare l'esperienza degli anatomico-patologi che non si occupano con costanza di patologia fetoplacentare, per adeguare le loro procedure agli standard di miglior livello e per evitare interpretazioni e formulazioni diagnostiche generiche o imprecise.

L'autopsia: diagnosi o dato di laboratorio?

L'anatomia patologica nel suo complesso non è relegabile nell'ambito della medicina di laboratorio o dei servizi diagnostici. Fin dalla sua nascita questa disciplina si è proposta come una metodologia medica avente l'obiettivo di studiare, già nelle parole di Morgagni (1765), «de sedibus et causis morborum per anatomen indagatis»; una metodologia rivoluzionaria, che si basava sulla verifica diretta della lesione e cercava di correlarla con il quadro sintomatologico e clinico del paziente, ponendo le basi della metodologia epicritica in medicina.

Lo strumento, rivoluzionario per l'epoca, era l'autopsia, metodica basata, esplicitando l'etimologia del nome, sul «guardare con i propri occhi», che rifiutava il sapere basato sulla tradizione dei saggi ma ricercava prove e dimostrazioni dirette sul e dentro il corpo del malato. Questo atteggiamento «irriverente e blasfemo» è la base del nostro odierno sapere medico e della nostra metodologia scientifica: rilevare, ipotizzare, verificare, confrontare, decidere. È la base di ogni attività e pensiero medico che sia degno di portare questo nome: dalla visita ambulatoriale del più semplice caso, alla ricerca scientifica più avanzata.

La nascita della «surgical pathology» e successivamente della citologia diagnostica hanno distolto l'attenzione degli anatomico-patologi e delle altre specializzazioni mediche dall'autopsia, facendo sì che diminuisse la dimestichezza con essa. Tuttavia la *forma mentis* dell'anatomico-patologo permane e internisti e chirurghi non devono dimenticarlo, ricordandosi, quando chiedono questo esame, di non dargli i contenuti dell'«atto dovuto». Come indica il comma 3 dell'articolo 37 del capo V del regolamento di polizia mortuaria (legge dello Stato), l'autopsia per riscontro diagnostico deve essere effettuata alla presenza del curante, poiché è svolta primariamente per rispondere a quesiti clinici. Essa non è un insieme di test morfologici, una raccolta di dati effettuata tramite l'eviscerazione completa del cadavere; è un atto diagnostico complesso che per indagare il malato non usa lo stetoscopio ma il microscopio; è un atto diagnostico sul paziente che, sebbene deceduto, mantiene ancora *in toto* il suo stato di persona affidata alle attenzioni del sistema sanitario e dei medici e i suoi diritti alla diagnosi più completa e corretta possibile. Diritto condiviso dalla sua famiglia e dalla comunità, che da questi stessi accertamenti potrà trarre benefici.

Quando il clinico manifesta disinteresse per questo modo di svolgere l'autopsia, quando non si preoccupa di parteciparvi o almeno di inviare all'anatomico-patologo la cartella clinica del paziente o una dettagliata relazione della storia clinica del caso, quando non accetta di confrontare i rilievi autoptici con l'orientamento diagnostico tenuto durante la vita del paziente, danneggia il malato, se stesso e convince l'anatomico-patologo (soprattutto i giovani specializzandi e specialisti) dell'inutilità dell'autopsia. Questo senso di inutilità è supportato anche dall'attuale normativa per l'autorizzazione alle esequie. La moderna diagnostica autoptica non si svolge più, come accadeva fino agli anni Cinquanta dello scorso secolo, al tavolo autopti-

co; oggi viene eseguita un'estesa indagine istologica poliviscerale associata, soprattutto nei casi di autopsia fetoneonatale, a indagini immunoistochimiche, citogenetiche, ultrastrutturali e di patologia molecolare. La diagnosi finale richiede molto tempo (la sola fissazione dell'encefalo per un'adeguata indagine macroscopica e istologica richiede dai 15 ai 30 giorni), mentre il cadavere non può essere sepolto o cremato se non viene compilata e consegnata tutta la modulistica prevista, sulla quale devono essere specificati «la causa terminale del decesso», «la causa iniziale», «le cause intermedie» e gli «altri stati morbosi rilevati» (scheda ISTAT). Così facendo la quasi totalità degli adulti decede per «arresto cardiocircolatorio» e i feti per «emorragie multiple». Naturalmente sarebbe possibile comunicare, una volta concluso l'iter diagnostico, le eventuali variazioni di patologia, ma la procedura è complessa e difficilmente applicata; le diagnosi anatomo-patologiche giacciono nelle cartelle dei pazienti (spesso già trasmesse dal reparto competente all'archivio cartelle). Tutto questo rafforza il senso di frustrazione professionale dell'anatomo-patologo quando deve occuparsi di patologia autoptica («tanto lavoro e impegno per nessuna utilità») e lo demotiva nell'affrontare una patologia complessa, ostica, per lo più priva di gratificazioni e non esente, soprattutto nel settore della patologia prenatale, da rischi di responsabilità professionale.

### Il puzzle autoptico

L'autopsia per riscontro diagnostico eseguita su un feto morto spontaneamente in utero o nella fase di espulsione del parto non ha come finalità la semplice definizione della causa ultima del decesso. I suoi obiettivi sono il chiarimento del «quando», «come» e «perché» è avvenuto il decesso, la definizione dell'intero quadro patologico del feto (comprese quindi le patologie/condizioni/stili di vita materni e la risposta ai quesiti dei curanti). La risposta a queste domande passa per la ricostruzione più completa possibile di un puzzle ideale, le cui principali tessere sono costituite dagli elementi riportati nella tabella 4.1.

L'interazione tra le conclusioni raggiunte nelle differenti fasi del riscontro diagnostico genera una serie di informazioni fondamentali per la definizione diagnostica finale e il successo delle successive procedure di audit. Per esempio l'integrazione tra la fase «F» e quella «H» (con eventuali informazioni tratte dalla fase «G») della tabella 4.1 permette di mettere in rapporto il timing del decesso – ad esempio, morte repentina, avvenuta non più di 4 ore prima del parto, oppure morte avvenuta 4-24 ore prima del parto, preceduta da un periodo di distress fetale «acuto» piuttosto che «subacuto» (durata compresa tra le 24 e le 72 ore) o «cronico» (comparso più di 72 ore prima del parto) – con le lesioni o patologie rilevate (condizione principale e condizioni associate, con relativa valutazione di gravità circa gli esiti della gravidanza) e il meccanismo finale del decesso (nuova condizione sovrappostasi acutamente allo stato, normale o patologico, precedente; scompenso della patologia o aggravamento della lesione principale; aggravamento con acquisizione di ruolo preponderante, di una lesione o patologia inquadrata in precedenza come «associata» e non «principale»).

L'interazione tra le fasi «C», «D» ed «E» permette di definire con buona precisione l'epoca di sviluppo raggiunta dal feto al momento del decesso e il suo stato di crescita. Questo elemento appare importante particolarmente se si utilizzano nell'audit classificazioni delle cause di morte endouterina che danno rilievo alla condizione di IUGR (intra uterine growth restriction).<sup>27</sup> Difatti un feto nato morto a 32 settimane di gestazione, del peso al parto di 1.200 grammi, risulta «piccolo per l'età gestazionale» (valori normali per 32 settimane e.g.  $1.727 \pm 450$ ), ma se si dimostra che il suo decesso era avvenuto una settimana prima (a 31 settimane) appare evi-

Tabella 4.1

**Check-list dell'autopsia fetale**

<b>Fase</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Strumenti</b>
A	Definizione della durata anamnestica della gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• data dell'ultima mestruazione</li> <li>• data del parto</li> </ul>
B	Inquadramento clinico della gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dati anamnestici della gravidanza e del parto</li> <li>• dati anamnestici della madre e del suo gentilizio</li> <li>• dati anamnestici del padre e del suo gentilizio</li> <li>• dati strumentali, * ostetrici e neonatali rilevati durante la gravidanza e il parto</li> </ul>
C	Definizione del momento del decesso del feto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• valutazioni tanatologiche (macroscopiche e istologiche) sul feto e sulla placenta</li> <li>• verifica di attività respiratoria extrauterina (tramite docimasia idrostatica e verifica istologica polmonare)</li> <li>• definizione del tempo intercorso tra il parto e l'autopsia (e considerazione delle modalità di conservazione del cadavere)</li> <li>• perdita di peso fetale tra il parto e il riscontro autoptico (disidratazione post-partum)</li> <li>• prove strumentali del momento del decesso (se disponibili e affidabili) o ultima verifica della vitalità del feto</li> </ul>
D	Definizione della maturazione raggiunta dal feto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• caratteristiche anatomiche dell'encefalo</li> <li>• maturità istologica del polmone, del rene, dell'eritropoiesi epatica</li> <li>• valutazione radiologica della maturazione scheletrica</li> </ul>
E	Valutazione della crescita del feto (valutazione da ponderare nei feti interessati da sindromi malformative e displasie a carico dello scheletro o da gravi deformità somatiche)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lunghezza vertice-podice</li> <li>• lunghezza totale corporea</li> <li>• lunghezza del piede</li> <li>• circonferenza cranica fronto-occipitale</li> <li>• circonferenza toracica</li> <li>• circonferenza addominale</li> <li>• peso corporeo (al parto, se valutazione affidabile)</li> </ul>
F	Valutazione della durata della fase prodromica al decesso (tempo di sofferenza fetale intrauterina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza intrauterina acuta</li> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza sub-acuta</li> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza cronica</li> </ul>
G	Rilievo di anomalie della morfogenesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istologico del feto (esterno e interno completo)</li> <li>• esame macroscopico e istologico della placenta</li> </ul>
H	Rilievo delle lesioni e patologie feto-placentari non conseguenti a difetti della morfogenesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istologico del feto (esterno e interno completo)</li> <li>• esame macroscopico e istologico della placenta</li> <li>• indagini biochimiche e ultrastrutturali (nel sospetto di malattie metaboliche congenite)</li> </ul>
I	Identificazione di infezioni feto-placentari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• test microbiologici</li> <li>• test virologici</li> <li>• test di biologia molecolare</li> <li>• test sierologici</li> </ul>
L	Identificazione di alterazioni citogenetiche o genetiche o proteiche feto-placentari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indagine citogenetica (cariogramma o FISH)</li> <li>• test di patologia molecolare (su DNA o RNA o proteine)</li> <li>• ricerca disomie uniparentali o alterazioni geni imprinted</li> </ul>

\* Di particolare importanza risultano le tecniche di imaging eseguite sul feto vivo (ad esempio, ecocolor Doppler o RMN), che possono dimostrare quadri malformativi di piccole dimensioni (ad esempio, difetti dei setti cardiaci) o funzionali (ad esempio, rigurgiti valvolari o piccole stenosi vascolari) che per il collasso vascolare o per la macerazione tessutale postmortali possono sfuggire all'anatomico-patologo.

dente che il suo peso al momento della morte risultava nei limiti della norma (valori normali per 31 settimane e.g:  $1.540 \pm 370$ ).<sup>8</sup>

L'interazione tra le fasi «G», «H» ed «L» può evidenziare il ruolo nell'eziopatogenesi del decesso di una patologia malformativa o metabolica ignota durante la gravidanza, definendola in ambito di audit come l'elemento più importante su cui incentrare la valutazione del rischio procreativo della coppia e l'attenzione nel monitoraggio delle gravidanze successive. Ad esempio, un feto deceduto in utero per emorragie multiviscerali conseguenti a una sepsi endo-amniotica può, inaspettatamente, risultare affetto da un deficit congenito di produzione del surfattante,<sup>9,10</sup> condizione spesso mortale subito dopo il parto, che verosimilmente non ha inciso nella sua morte ma che diventa centrale per i genitori nella decisione di programmare successivi atti procreativi o per aprire importanti ipotesi circa l'eventuale insuccesso di precedenti gravidanze, non indagate.

Nella ricostruzione del puzzle autoptico devono avere ruolo anche i dati che giungono dalla più recente ricerca scientifica, ma il loro peso deve avere un ruolo ponderato sull'orientamento diagnostico finale, proprio per il loro carattere di dati «in progress», spesso tratti da casistiche numericamente limitate o selezionate sulla base di specifiche caratteristiche. Ad esempio, nell'ambito della natimortalità che si realizza durante il parto (fase del travaglio e fase espulsiva) sono ampiamente dibattuti il ruolo e le cause dell'ipossia acuta e risulta di rilievo definire il momento di insorgenza del danno cerebrale conseguente. Esiste una letteratura scientifica che ha valutato il ruolo di alcuni marcatori immunoistochimici come indicatori del timing delle lesioni cerebrali ipossico-correlate. Le molecole COX-2,<sup>11,12</sup>  $\beta$ -APP,<sup>13-16</sup> GFAP,<sup>17</sup> e ORP-150<sup>18-20</sup> sono rilevabili da pochi minuti a 12 ore dopo l'episodio asfittico, mentre dopo 4-6 ore si registra un incremento dell'apoptosi cellulare,<sup>21,22</sup> il tutto a carico delle cellule sia gliali e neuronali che endoteliali dell'encefalo. Purtroppo queste ricerche sono state condotte nella quasi totalità dei casi in soggetti adulti e i loro risultati sono ancora troppo parziali e tra loro non univoci per poter rappresentare un sicuro riferimento diagnostico, su cui basare il counseling alla coppia o un giudizio di responsabilità professionale.

### Metodologia e standard dell'autopsia

La procedura autoptica è un processo diagnostico che si svolge, anche temporalmente, in diverse fasi e che impegna l'anatomo-patologo e il personale tecnico di istologia per molti giorni.<sup>23</sup> Sintetizzando si possono individuare i tempi:

- dell'acquisizione dei dati anamnestici e strumentali relativi al caso e dell'esecuzione-interpretazione dei rilievi radiologici sul feto;
- dell'esecuzione delle indagini macroscopiche (al tavolo anatomico);
- del riesame accurato di eventuali difetti della morfogenesi (minori o maggiori) e del campionamento per l'esame istologico;
- dell'esame istologico;
- dell'assemblamento di tutti i rilievi disponibili con formulazione della diagnosi (dopo eventuale consulto con specialisti di altre materie);
- dell'audit multidisciplinare;
- della conferenza con i genitori del feto per la spiegazione di quanto rilevato e il counselling sul rischio riproduttivo.

La diagnosi finale è il prodotto di una complessa interazione tra dati macroscopici, istologici, ostetrico/neonatologici, ecografico/radiologici, citogenetici, genetici, microbiologici, che

cerca di ricostruire il momento, le cause e i meccanismi del decesso fetale e di identificare ogni segno indicativo di una patologia in atto durante quella specifica gravidanza, particolarmente se utile a predire il livello di rischio per le successive (anche in altri appartenenti alle famiglie dei genitori del feto).

Ne risulta, pertanto, un impegno capace di produrre grandi vantaggi sanitari (sia ai singoli che alla collettività) ma a costo di un ingente impegno temporale, culturale ed economico per la struttura e il professionista coinvolto. Per garantire il massimo risultato a questo impegno, l'autopsia deve essere una procedura «completa» e «certificata». Per «completa» si intende che deve includere tutte le indagini indicate come «strumenti» nella tabella 4.1. Per «certificata» si intende che le sue procedure devono essere esplicitate, seguire criteri standard riconosciuti, far parte del programma qualità generale dell'intera unità operativa di anatomia patologica o dell'azienda ospedaliera. Tra l'altro appare oggi di particolare rilievo, anche ai fini della tutela dei medici impegnati in questa diagnostica, lasciare traccia di ogni procedura attuata (ad esempio, conservazione di visceri in toto per adeguata indagine successiva o fissazione), di ogni indagine supplementare eseguita (ad esempio, conservazione di tessuti per indagini biomolecolari o citogenetiche), di ogni consulto richiesto.

La tabella 4.2 riassume i punti critici per l'esecuzione esaustiva e per la standardizzazione delle procedure dell'autopsia fetale eseguita per riscontro diagnostico.

Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) sono riportati alcuni strumenti pratici e alcune indicazioni che riteniamo potrebbero essere utili per una iniziale standardizzazione regionale o italiana delle modalità esecutive e dei criteri diagnostici dell'autopsia e dell'esame anatomico-patologico della placenta.

Questo comune intento a utilizzate procedure e criteri uniformi per ottimizzare e rendere omogenea la qualità diagnostica erogata sul territorio nazionale aiuterebbe a incrementare la visibilità dell'anatomico-patologo in questa diagnostica e la considerazione stessa dell'importanza dell'autopsia fetale tra gli amministratori della sanità a livello locale, regionale e statale.

Tabella 4.2

**Punti critici maggiori (PCM) per l'esecuzione esaustiva e per la standardizzazione delle procedure dell'autopsia fetale**

<b>Punti critici maggiori relativi all'esecuzione dell'autopsia</b>	<b>Punti critici maggiori relativi alla standardizzazione delle procedure</b>
Corretta rimozione dell'encefalo e del midollo spinale	Definizione del protocollo autoptico da utilizzare
Adeguata fissazione dell'encefalo e del midollo spinale	Definizione dei fissativi e dei tempi di fissazione per i diversi visceri
Adeguata esperienza in neuropatologia fetale	Definizione dei normogrammi da utilizzare per le valutazioni auxometriche del feto
Adeguata esperienza nella valutazione tanatologica del feto/neonato	Definizione delle procedure per la documentazione fotografica
Esperienza nel riconoscimento dei segni di distress fetale intrauterino di tipo acuto, subacuto o cronico	Definizione delle procedure per la documentazione radiologica dello scheletro fetale
Esperienza in fisiopatologia della gravidanza	Definizione delle terminologie diagnostiche da utilizzare
Disponibilità della placenta per l'esame anatomico-patologico	

Tra i diversi benefici che ne deriverebbero potrebbe esserci anche quello di un adeguamento della normativa che ancora oggi spesso ritarda l'esecuzione dell'autopsia del nato morto. Questo tipo di paziente è il più delle volte ritenuto in utero per diverso tempo dopo il decesso e, al parto, è variamente coinvolto da fenomeni di degenerazione tessutale postmortale (macerazione e autolisi). Questo rende di per sé difficoltoso il riconoscimento di piccole malformazioni o lesioni. L'attesa dei tempi legali per l'esecuzione dell'autopsia non fa che peggiorare questa condizione. È vero che raramente il feto nato morto viene espulso decollato o maciullato (condizioni che rendono inutile il periodo di osservazione precedente l'accertamento della morte, secondo il regolamento di polizia mortuaria), ma è pur sempre vero che il feto morto in utero molto spesso dispone di un'evidenza ecografica di «battito cardiaco assente» (condizione che gli impedisce di ricevere ossigeno dalla placenta) e si trova immerso nel liquido amniotico (condizione che gli impedisce di ricevere ossigeno dall'ambiente esterno tramite i polmoni).

### **Formazione e training professionale in anatomia patologica prenatale e pediatrica**

La figura professionale a cui in Italia è affidata l'autopsia per riscontro diagnostico è quella del medico anatomo-patologo che tuttavia, per lo più, non dispone di un piano di formazione universitario e di un livello di *expertise* adeguato ad affrontare, con il livello di competenza richiesto, la diagnostica della natimortalità.

Negli ultimi dieci anni l'intervento della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica (SIAPEC-IAP) tramite il proprio Gruppo di Studio APEFA (Anatomia Patologica dell'Embrione, del Feto e dei loro Annessi) è intervenuta con un approfondito programma di formazione e aggiornamento professionale che ha realizzato un netto e diffuso incremento delle conoscenze di base in questo settore.

Questo sforzo va supportato e implementato nell'immediato futuro anche dal Servizio Sanitario, se si vuole realizzare un'efficace rete diagnostico-terapeutica sul territorio.

Realisticamente bisogna ipotizzare un programma di formazione suddiviso in due step.

Il primo (livello base), rivolto a tutti gli anatomo-patologi che operano in una struttura a cui afferisce almeno un punto nascita, focalizzato sugli aspetti tecnici dell'autopsia (esame esterno del cadavere, modalità di esame delle cavità corporee, modalità di eviscerazione, indagine macroscopica degli organi, documentazione cartacea e fotografica dei quadri morfologici rilevati, raccolta e conservazione di campioni biologici per indagini ancillari, campionamento per l'esame istologico, adeguato riconoscimento delle lesioni elementari d'organo).

Il secondo (livello specialistico), dedicato a chi desideri sviluppare competenze elevate e multidisciplinari in patologia prenatale e neonatale. Questo programma di formazione e training professionale, per avere un reale valore, dovrebbe a nostro avviso essere specifico, verificato con test ufficiali e certificato.

### **La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)**

Il termine SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) venne introdotto nel 1970 da Beckwith per definire «la morte improvvisa di un lattante, inaspettata in base alla storia clinica ed in cui un accurato esame autoptico non consente di risalire alle cause del decesso».<sup>24</sup>

Nel 1989 il National Institute of Children and Human Development (NICHD, USA), sulla base delle ricerche accumulate e verificate nel corso dei vent'anni precedenti, ha formulato la definizione di SIDS attualmente utilizzata dalla comunità scientifica internazionale: «La SIDS è la morte improvvisa e inaspettata di un lattante di età compresa tra un mese e un anno di vita

che rimane inspiegata dopo l'esecuzione di un'indagine post mortem completa comprendente autopsia, esame dello scenario del decesso e revisione della storia clinica del caso».<sup>25</sup>

Questa definizione identifica con chiarezza l'ambito del problema:

- I casi di decesso postnatale avvenuti entro il primo mese di vita non sono ipotizzabili come SIDS, poiché, quando non derivino da cause criminali, da traumi involontari o infezioni postnatali, sono l'espressione di patologie insorte durante la gravidanza o il parto.
- La diagnosi di SIDS è una diagnosi eseguita «per esclusione», quando cioè l'indagine autoptica, l'esame dello scenario del decesso (importante per escludere cause criminali o traumatiche accidentali) e la revisione della storia clinica del caso (cioè l'audit «dell'evento sentinella») non hanno identificato patologie o condizioni di grado sufficiente per spiegare il decesso.

Sebbene la SIDS sia estremamente rara, le sue ripercussioni emotive, sociali e sanitarie sono talmente elevate da giustificare su di essa una grande attenzione scientifica, tesa a chiarirne l'eziopatogenesi.

Le morti endouterine fetali (anche considerando solo quelle che avvengono dopo la 25ª settimana di gestazione) sono molto più frequenti dei casi di SIDS e, come discusso nel capitolo 9, il tasso di casi a eziopatogenesi non chiarita risulta molto variabile.

Le cause di questa variabilità risiedono nella diversa efficacia delle classificazioni utilizzate nell'audit, nel variabile utilizzo dell'indagine autoptica e anatomo-patologica della placenta, nella variabilità del livello di competenze in patologia feto-placentare degli anatomo-patologi e nella diversità dei protocolli diagnostici utilizzati (spesso nel corso dell'autopsia vengono omessi l'esame standard del sistema nervoso centrale, della placenta o l'esame istologico dei visceri).

Nel 2001 venne proposto il concetto di «Sudden Intrauterine Unexplained Death» (SIUD) nell'ambito di uno studio retrospettivo condotto in Norvegia su una casistica raccolta negli anni 1986-1995,<sup>26</sup> un termine che, sebbene accattivante per il suo richiamo alla SIDS e abbracciato da alcuni ricercatori con entusiasmo, rimane tuttora vago, non riconosciuto ufficialmente come entità nosologica e causa di gravi fraintendimenti.

Il concetto di SIUD (morte intrauterina *improvvisa*) è recentemente evoluto in quello di «morte *inaspettata* del feto», un concetto che è stato ritenuto di tale rilievo in Italia da meritare, a differenza di altre problematiche della medicina come ad esempio la patologia neoplastica, quella cardiovascolare o malformativa, una specifica legge tesa a promuoverne lo studio (legge 31 del 2 febbraio 2006).

Il rilievo di atto legislativo impone di chiarire con precisione: a) l'entità del problema, e b) le relazioni applicative di questa nuova normativa con quella preesistente.

L'entità del problema

È innegabile che anche nelle casistiche dei centri più esperti in patologia feto-placentare (da un punto di vista sia clinico che anatomo-patologico) sia possibile identificare alcuni casi di morte endouterina fetale che rimangono a eziopatogenesi inspiegata, anche quando le informazioni cliniche relative alla gravidanza siano disponibili, il monitoraggio clinico della stessa sia stato condotto correttamente e non vi sia un ampio vuoto informativo relativo alle fasi prossime al decesso.

Sarebbe tuttavia un grossolano errore confondere questi pochi casi con le percentuali, talora elevate, di casi che rimangono «incodificati» dai diversi sistemi classificativi del nato mor-

to, poiché equivarrebbe a presentare un difetto classificativo (frequente) come se fosse un difetto identificativo/diagnostico (raro). Va anche ricordato che è scorretto (e volutamente pretenzioso) considerare un caso come «inatteso» o «inspiegato» poiché non sono noti i più fini meccanismi che legano una patologia al decesso. L'obiettivo dell'audit e delle classificazioni del nato morto non sono quelle di comprendere i più fini meccanismi che, partendo dal diabete materno, producono nel singolo caso il decesso ma, al contrario, di verificare se il diabete di una specifica paziente sia considerabile patologia collegata alla perdita della sua gravidanza, al fine di avere uno strumento operativo per la gestione del futuro riproduttivo di quella donna.

Ne deriva che tutta una serie di patologie della madre, del feto o della placenta non possono essere considerate semplici «fattori di rischio» ma assumono il ruolo di causa della morte endouterina fetale.

Le relazioni applicative della legge 31 con la normativa presistente

La formulazione della legge 31 del 2006 può ingenerare dubbi circa la necessità di avere l'autorizzazione all'autopsia da parte dei genitori e su chi debba eseguire l'autopsia per riscontro diagnostico e l'esame anatomico-patologico della placenta.

Deve essere assolutamente chiaro che *l'attuale normativa di legge italiana non prevede l'autorizzazione della famiglia all'esecuzione del riscontro diagnostico.*

I riferimenti normativi sono i seguenti:

- *Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 1999* (G.U. serie generale 170 del 22.7.1999) relativo all'«Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica». L'art. 1, «Accertamenti per la diagnosi precoce delle malformazioni», al paragrafo 2 definisce: «*Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie*». Appare quindi evidente che «gli esami autoptici» e quelli «strumentali ritenuti necessari» vanno eseguiti su tutti i «nati morti», e non solo su quelli con evidenze o sospetti clinici di malformazioni, senza bisogno di alcuna autorizzazione da parte dei familiari.
- *Regolamento di Polizia mortuaria della Repubblica Italiana* (Decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285) e legge 15 febbraio 1961, n. 83 (G.U. 063 dell'11.03.1961) relativa alle «Norme per il riscontro diagnostico sui cadaveri».

Queste leggi definiscono con chiarezza che il riscontro diagnostico è una disposizione medica da attuarsi (art. 37 D.P.R. n. 285) nei deceduti in ospedali, cliniche universitarie o istituti di cura privati «quando i rispettivi direttori, primari o medici curanti lo dispongano per il controllo della diagnosi o per il chiarimento di quesiti clinico-scientifici». Il riscontro diagnostico è inoltre obbligatorio (art. 1 della legge n. 83 del 15 febbraio 1961, recepita dal D.P.R. n. 285 del 1990) per «i cadaveri delle persone decedute senza assistenza sanitaria, trasportati a un ospedale», condizione che il più delle volte si sovrappone a quella della madre che si rivolge a una struttura ospedaliera, pervenendovi con un feto già morto in utero.

Nella normativa di legge italiana, a differenza di quanto accade nei Paesi anglosassoni, non vi è nessun riferimento alla necessità di richiedere l'autorizzazione ai familiari per lo svolgimento del riscontro diagnostico. Solo l'autorità giudiziaria può impedirne lo svolgimento, avocandone a sé il compito (autopsia giudiziaria) nei casi in cui vi sia sospetto di reato.

È implicito che questo atto sanitario vada presentato in maniera empatica ai parenti del deceduto, ma non bisogna confondere la necessità di una corretta comunicazione medico-paziente con l'inesistente necessità di autorizzazione di un atto che è invece di discrezione medica e spesso «dovuto per legge».

Vogliamo sottolineare come fin dal 1961 la normativa italiana disponga che il riscontro diagnostico possa essere richiesto anche da un «curante». Questo, in ambito ospedaliero, permette di esonerare da questo compito i sanitari maggiormente coinvolti nella gestione del caso, quando psicologicamente non riescano ad affrontare il confronto con i parenti del deceduto. Difatti in ambito ospedaliero è considerabile «curante» qualsiasi medico abbia partecipato all'iter diagnostico-terapeutico sul paziente.

Inoltre riteniamo particolarmente utile e consigliabile che l'anatomico-patologo partecipi alla comunicazione della decisione di svolgimento del riscontro diagnostico, partecipazione che sottolinea l'interdisciplinarietà e il rilievo clinico dell'atto e che è utile a rimuovere nei parenti del deceduto eventuali timori di pratiche inutili e macabre.

Alla luce di questa normativa si comprende, pertanto, che la legge 31 del 2006 non norma le modalità del riscontro diagnostico in quanto tale (che va eseguito secondo i correnti regolamenti dall'anatomico-patologo dell'ospedale dove si è rilevato il decesso) ma solo i rari casi in cui, dopo di esso, non sia stata trovata alcuna causa sufficiente a giustificare il decesso del feto o del lattante. In questo caso è allora corretto chiedere l'autorizzazione dei genitori, non per l'esecuzione di un'autopsia già effettuata, ma per l'arruolamento del loro figlio in un programma scientifico di studio che, tra l'altro, prevede il trasferimento di sue parti anatomiche in altra sede. Siamo, quindi, molto lontani dalle condizioni del normale riscontro diagnostico.

Il modello di interazione tra rete degli audit e rete sulla SIDS e la morte inaspettata del feto

Definite le diverse entità numeriche della morte endouterina fetale e della «morte inaspettata del feto» e puntualizzato il rapporto gerarchico tra la diagnostica feto-placentare complessiva e le indagini specialistiche da attuarsi nell'ambito del programma di ricerca sulle cause della SIDS/SIUD, crediamo utile definire in termini operativi quale possa essere il programma di interazione tra la rete diagnostico-informativa degli audit e quella sperimentale-informativa prevista dalla legge 31 del 2006.

La rete degli audit si basa sul complesso già attivo dei servizi ospedalieri e universitari di anatomia patologica, servizi che già erogano la diagnostica feto-placentare. Il loro lavoro non prevede, pertanto, costi aggiuntivi ma unicamente un input organizzativo, relativo all'uniformazione dei protocolli operativi e dei linguaggi diagnostici e al flusso informativo.

L'utilizzo di questa rete diagnostica evita inoltre la traslazione fuori sede delle salme e garantisce brevi tempi tra il decesso e lo svolgimento delle esequie funerarie del feto, fase importantissima per la rielaborazione del lutto da parte dei familiari.

Non appare in definitiva, né realizzabile né opportuna la centralizzazione di tutta la casistica su uno o pochi centri di riferimento, aventi il compito di eseguire l'autopsia del feto e l'esame anatomico-patologico della sua placentata.

La rete degli audit, dopo verifica della commissione di topic audit, selezionerà i casi rimasti «inclassificati» e quindi sospetti di appartenere al gruppo «morte inaspettata del feto» e metterà a disposizione del centro di riferimento della legge 31 di propria competenza, previa autorizzazione dei genitori del feto, il tronco cerebrale e il cuore del paziente, i dati informativi richiesti ed eventuale altro materiale biologico richiesto.

Le commissioni regionali di topic audit potranno arruolare al loro interno esperti di chiara fama in patologia prenatale (ginecologi, neonatologi, anatomo-patologi, epidemiologi), anche di altre regioni; la commissione di topic audit potrà richiedere ai centri periferici sia l'esecuzione di indagini suppletive che l'esame diretto di materiale d'archivio (preparati istologici, documentazione clinica, lastre radiologiche, ecc.), al fine di chiarire aspetti dubbi dei singoli casi esaminati.

I centri di riferimento per lo studio della morte inaspettata del feto dovranno disporre:

- di un anatomo-patologo con esperienza consolidata nello studio del sistema nervoso autonomo e di conduzione cardiaca;
- di personale tecnico di laboratorio con esperienza consolidata nell'allestimento di preparati istologici anche particolari, quali macrosezioni, colorazioni speciali e simili;
- di locali idonei all'esecuzione degli accertamenti diagnostici
- di un laboratorio di patologia molecolare (o esservi collegati funzionalmente) dotato di attrezzatura idonea (cappa a flusso laminare, congelatore a  $-80^{\circ}\text{C}$ , thermal cycler, strumentazione per estrazione di acidi nucleici, microcentrifuga).

I centri di riferimento per lo studio della morte inaspettata del feto si impegnano a comunicare alla rete degli audit (a livello di centro di riferimento regionale) l'eventuale identificazione di condizioni ritenute causa del decesso fetale.

Prospettive di implementazione

L'autopsia per riscontro diagnostico sul feto nato morto è un'indagine da considerarsi «mangiatoria» in termini sia medici che legali, seppure sia gravata dalle criticità esaminate in questo capitolo. Una prospettiva di implementazione della rete degli audit sulla natimortalità dovrebbe focalizzare il proprio intervento sulla «standardizzazione delle procedure», sulla «condivisione delle terminologie e delle classificazioni» e sul «training professionale degli anatomo-patologi e dei clinici coinvolti».

Alcuni di questi obiettivi non possono che essere raggiunti per mezzo del lavoro e della disponibilità degli operatori, ma gli amministratori pubblici e privati coinvolti devono impegnarsi nel fornire l'impianto organizzativo e le risorse necessarie (a nostro modesto parere ottenibili, almeno in buona parte, da un processo di razionalizzazione e redistribuzione della spesa).

Formazione degli anatomo-patologi in patologia feto-placentare e perinatale

Quanto descritto nel paragrafo di questo capitolo «L'autopsia: diagnosi o dato di laboratorio?» non può essere scotomizzato quando si affronta il problema di come costruire sul territorio un'ampia rete di competenze, almeno di medio livello. Come abbiamo sostenuto nel paragrafo «La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)», non appare per il nato morto perseguibile la strada di una rete limitata a pochi centri di eccellenza, perché la casistica è troppo ampia e disseminata su un territorio estremamente vasto. Serve quindi almeno un anatomo-patologo competente per ogni unità operativa di anatomia patologica a cui afferiscano punti nascita o, almeno, per ogni gruppo di unità operative di A.P., afferenti alla stessa azienda (sanitaria, ospedaliera, ecc.). Attualmente è presente sul territorio nazionale una base di competenze anatomo-patologiche in questo ambito (vedi il paragrafo «Formazione e training professionale in anatomia patologica prenatale e pediatrica» nel presente capitolo), ma su questa base bisogna lavorare per implementare il livello di qualità,

e per questo obiettivo il sistema dell'audit appare il più idoneo per fare crescere i livelli di competenza (grazie allo stimolo del confronto anatomico-clinico costante e del confronto con la commissione altamente specialistica di topic audit), favorire l'utilizzo di procedure comuni, instaurare criteri diagnostici di qualità largamente condivisi e praticati.

#### Diagnostica e flusso informativo

La diagnostica anatomico-patologica del nato morto non può essere erogata in poche decine di minuti e, pertanto, questo impegno va riportato correttamente nel monte ore complessivo svolto da una unità operativa di anatomia patologica e tenuto presente nella ripartizione dei carichi di lavoro tra il personale. Anche il lavoro tecnico va considerato, poiché l'indagine istologica del feto e della placenta richiede mediamente dalle 20 alle 30 inclusioni in paraffina con relativi preparati istologici in ematossilina-eosina. Va definito correttamente su chi gravano le spese delle indagini ancillari irrinunciabili, come radiografie dello scheletro, eventuali ricerche microbiologiche o tossicologiche, test immunoistochimici, citogenetici o di patologia molecolare. I costi non sono rilevanti se confrontati a quelli di molte altre indagini mediche diffusamente (se non eccessivamente) eseguite, ma andrebbe definito in modo univoco e chiaro chi deve farvi fronte. Bisogna evitare che l'autopsia non venga richiesta dai clinici per non farla gravare sul budget del reparto o che l'anatomico-patologo rinunci alle radiografie o alla biologia molecolare perché deve pagarle ad altri. Considerato l'elevato valore «sociale» di questa indagine e la ricaduta in termini di «qualità» per l'ospedale, andrebbe valutata l'idea di caricare queste spese su quelle generali delle aziende ospedaliere o delle aziende sanitarie o sulla Regione stessa. Per ultimo sarebbe estremamente utile la messa in rete delle diverse anatomie patologiche coinvolte nel sistema degli audit regionali, con una modalità di trasmissione dati ad alta velocità, ampia portata e massima sicurezza. L'utilizzo di protocolli comuni di indagine favorirebbe il consulto diagnostico per via elettronica tra i partecipanti e tra questi e i referee esterni, accelerando i tempi diagnostici ed elevandone la qualità e la sicurezza. Quest'ultima sarebbe, forse, l'unica vera spesa di avvio del sistema audit per le anatomie patologiche di una regione, ma le ricadute positive in efficienza e in immagine per il sistema nel suo complesso paiono giustificarla.

### *Significato clinico delle lesioni placentari indagate per via anatomica*

La diagnosi anatomico-patologica non può limitarsi ad essere una semplice elencazione di entità nosologiche il cui «significato clinico» rimanga sconosciuto, perché, per essere utile al paziente e al suo curante, deve indirizzare la terapia o almeno interagire con il percorso diagnostico. Il pericolo connesso a un report diagnostico anatomico-patologico non *clinically oriented*, è di dire molto senza essere compreso o, peggio ancora, di dire cose di poco valore che vengano eccessivamente considerate dai curanti o in ambito di audit.

La placenta è la «scatola nera» della gravidanza, poiché esaminando le sue alterazioni si può ricostruire la «memoria» di gran parte delle anomalie che hanno caratterizzato l'intera gestazione e, talora, contribuire al chiarimento di esiti sfavorevoli della stessa, apparentemente insorti *sine causa*.<sup>727</sup>

Attualmente esistono diversi validi trattati di anatomia patologica della placenta<sup>28-30</sup> e questo capitolo non vuole sostituirsi ad essi né ai precedenti,<sup>31-33</sup> l'obiettivo è invece quello di

cercare di dare una traccia per l'interpretazione clinica dei quadri anatomico-patologici. Il raggiungimento di questo obiettivo è stato basato su due *modus operandi*:

1. L'adozione di una terminologia univoca. A tale riguardo si è scelto di adottare quella utilizzata dall'American Registry of Pathology (ARP) & Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).<sup>2</sup> Personalmente riteniamo che questa terminologia sia, talora, troppo pragmaticamente generica, accorpando in un'unica entità quadri anatomico-patologici (e probabilmente entità cliniche) assai diversi. Tuttavia riteniamo che vada utilizzata come uno strumento di lavoro, perfettibile nel tempo ma garantito da un approccio che ha già dimostrato la propria validità in molti altri settori della patologia neoplastica e non neoplastica.
2. Il continuo richiamo alla necessità di quantizzare la maggior parte delle lesioni placentari e di metterle in rapporto gerarchico e correlativo tra loro. La mancata specificità dell'estensione di una lesione placentare può fuorviare l'intero ragionamento epicritico, dando una chiave di lettura per la morte endouterina del feto assolutamente falsa. Ad esempio, riportare nel referto diagnostico la presenza di «infarto placentare» o di «distacco emorragico placentare» senza specificare che essi coinvolgono solo minime quantità del disco placentare, può indurre il ginecologo a ritenere che la causa del decesso del feto sia stata trovata. Ugualmente pericoloso appare il referto che si limita a riportare un elenco di lesioni placentari, senza indicare che la loro associazione identifica, almeno in via ipotetica, una precisa malattia. Ad esempio, l'associazione tra cluster di villi distali interessati da infarto della rete vascolare fetale e trombosi in differenti stadi evolutivi dei vasi dei villi staminali, deve far porre esplicitamente l'ipotesi di vasculopatia trombotica fetale.

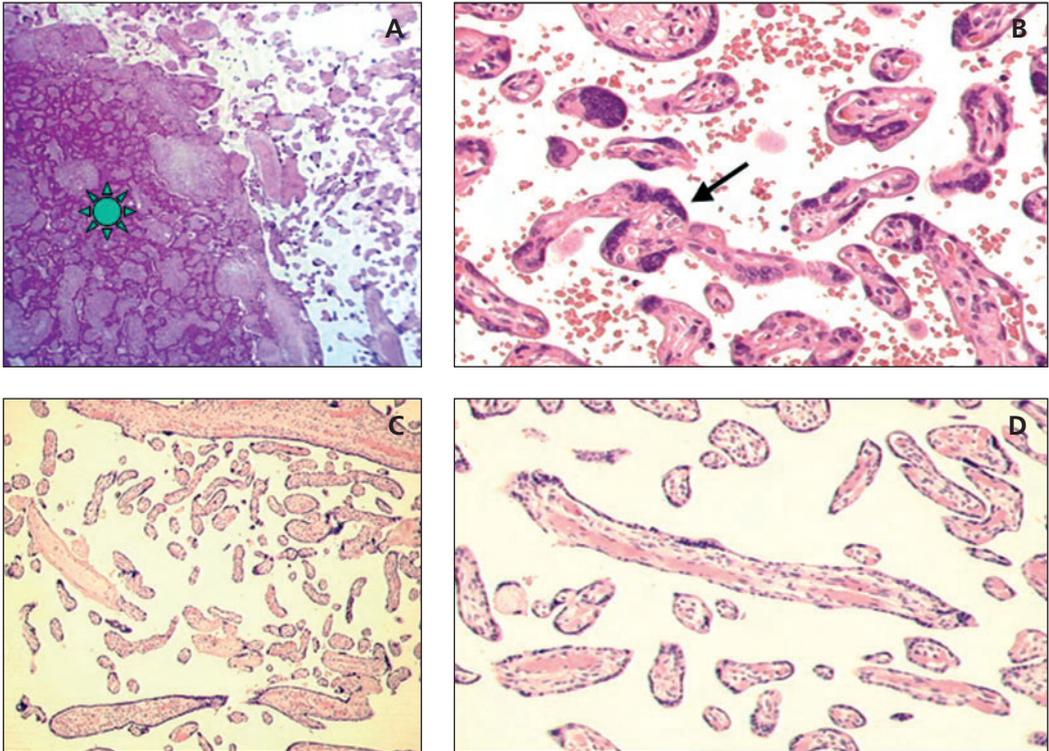
L'efficienza e l'efficacia del dialogo anatomico-clinico sono basate sul livello culturale dei medici coinvolti, sul loro livello di conoscenza delle materie trattate dagli altri membri dell'équipe multidisciplinare, sulla chiarezza delle informazioni scambiate. Per contribuire al successo di questo dialogo, che vorremmo diffuso e quotidiano, abbiamo affrontato questo tema con due differenti modalità: la prima, intitolata «Dall'istologia alla clinica», focalizza il significato clinico dei principali quadri anatomico-patologici placentari; la seconda, intitolata «Dalla clinica all'istologia», focalizza i principali pattern anatomico-patologici indicati dalla letteratura scientifica come «attesi» in una serie di patologie della gravidanza. Le indicazioni riportate non hanno la pretesa di essere esaustive e si basano su conoscenze scientifiche in costante evoluzione; sono, pertanto, uno strumento di lavoro e di indirizzo, completato anche dal capitolo «Modalità dell'esame anatomico-patologico della placenta» e dagli altri relativi, riportati nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) nella sezione on-line di questo volume.

### **Dall'istologia alla clinica: disordini di sviluppo**

Disordine di sviluppo dei villi

- *Ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare*

Questa condizione è caratterizzata dalla riduzione dei villi distali nell'area centrale dei cotiledoni (fetali) della placenta (figura 4.1). Con il termine «villi distali» o «segmenti distali dell'albero cotiledonario» si indicano sia i villi terminali che i villi intermedi maturi più periferici,<sup>27-34</sup> I villi residui sono più sottili, lunghi, non ramificati e poco vascolarizzati. I villi staminali terziari alla periferia del cotiledone possono presentare un aumentato collagene stromale, ipertrofia muscolare delle arteriole villari e variabile accumulo di fibrina intervillare.



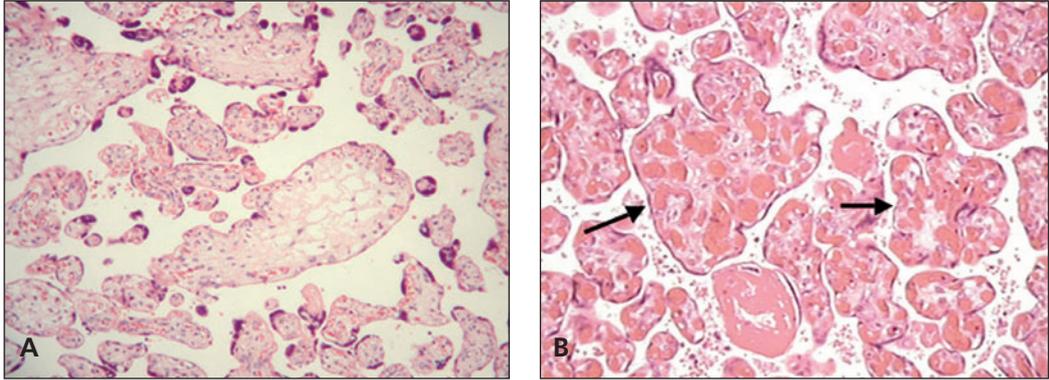
#### Figura 4.1. Ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare

Le immagini mostrano i due pattern prevalenti di questa condizione. Nel fotogramma A si vedono villi rarefatti e iporamificati, alla periferia di un infarto placentare in corso di organizzazione (stella). A maggiore ingrandimento (fotogramma B) i villi risultano piccoli e caratterizzati da marcate alterazioni come da «ipossia cronica» (numerosi nodi sinciziali – freccia –, ipovascolarizzazione, carenza di villi terminali, ispessimento delle membrane vasculosinciziali). Il secondo tipo di pattern morfologico dell'ipoplasia dei villi distali (fotogramma C) è caratterizzato dalla presenza di lunghi villi filiformi, con caratteristiche simili a quelle dei villi intermedi maturi. Queste aree di rarefazione villare sono prevalenti nella placenta, che può occasionalmente presentare cotiledoni normo- o iper-ramificati, e non sono localizzate alla periferia di lesioni infartuali. A maggiore ingrandimento (fotogramma D) non si rilevano villi terminali (se non occasionalmente), né alterazioni di tipo ipossico (E-E; A  $\times 25$ ; C  $\times 40$ ; B, D  $\times 100$ ).

La placenta con ipoplasia dei villi terminali è estremamente piccola per l'epoca gestazionale, spesso associata ad aree di infarto o distacco.

Esistono due ipotesi eziopatogenetiche:

1. Severa ipoperfusione utero-placentare con arresto della crescita placentare. In questo caso l'alterazione si associa a diffusi segni istologici villari di tipo ipossico (Tanney-Parker changes).
2. Riduzione del trasferimento di ossigeno dal sangue materno al sangue fetale per un problema placentare primario, come una anomalia del cariotipo o una patologia arteriolare intrinseca (ipertrofia o obliterazione). Uno dei principali input alla ramificazione del segmento distale dell'albero cotiledonario è rappresentato dal basso tasso di ossigeno presente nello spazio intervillare, conseguente al passaggio del gas dalla madre al feto. Nel caso di ri-



#### Figura 4.2. Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare

L'immagine A (E-E;  $\times 40$ ) mostra un grave quadro di immaturità cotiledonaria, caratterizzato dalla permanenza nel III trimestre di gravidanza di numerosi villi intermedi di tipo immaturo. I villi sono per lo più grandi ed edematosi. La placenta nel suo complesso, spesso, ha peso eccessivo. L'immagine B (E-E;  $\times 100$ ) mostra un altro aspetto caratterizzante l'immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare: l'ipercapillarizzazione (corangiosi villare). Questo quadro istologico si rileva più frequentemente in placente con grado di immaturità inferiore a quello mostrato nel fotogramma A e può caratterizzare le gravidanze complicate da diabete mellito gravidico.

duzione di questo passaggio, l'iperossia relativa che si crea nello spazio intervillare placentare bloccherebbe la formazione di villi distali.

Questo quadro placentare è generalmente associato a iposviluppo fetale. Tipica è l'associazione di iposviluppo con Doppler fetale patologico e oligoidramnios. Ricontrato nel 10% delle placente di gravidanze ad alto rischio.

- *Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare*

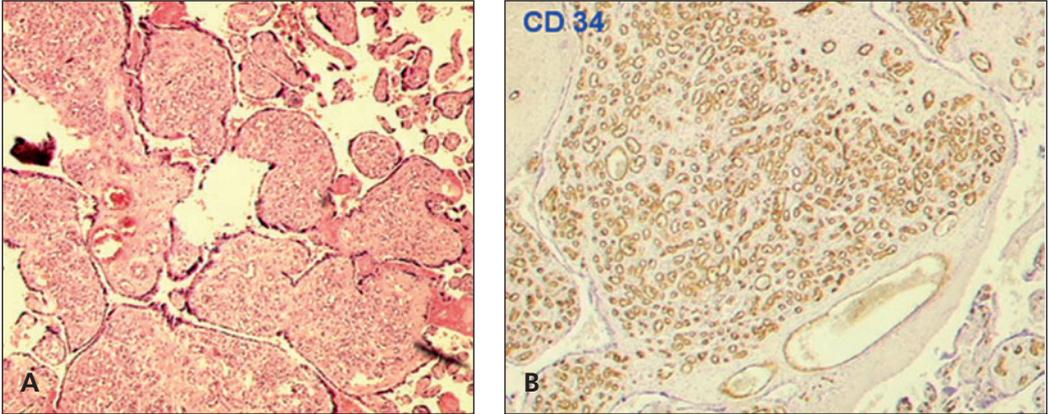
L'immaturità dei villi distali è caratterizzata dalla presenza di numerosi villi distali larghi, ipercapillarizzati, con stroma lasso. I villi distali eccedono marcatamente quelli staminali e sono costituiti per lo più da villi intermedi di tipo maturo, alterati. La placenta è grande per l'epoca gestazionale; il funicolo ombelicale ha calibro elevato e presenta abbondante gelatina. Questo quadro placentare (figura 4.2) si riscontra tipicamente in gravidanze con diabete o intolleranza glucidica, in cui l'insulin like growth factor stimola persistentemente e accelera la crescita fetoplacentare.

Quadro clinicamente associato a diabete e macrosomia fetale. In presenza di questa alterazione placentare vi è un aumentato rischio di outcome avversi, morte fetale intrauterina, trombosi delle vene renali. È stata segnalata l'associazione tra questo quadro placentare e «distress fetale intrauterino idiopatico» nelle pazienti non diabetiche.

Disordini di sviluppo vascolare fetale

- *Corangioma*

Lesione angiomatosa (tumorale benigna), nodulare, composta per lo più da piccoli vasi ematici circondati da scarso stroma ipo-/normo-cellulato; la lesione è rivestita da trofoblasto; i vasi, molto tortuosi, spesso contengono una limitata quantità di emazie. Il corangioma può essere totalmente o parzialmente infartuato.



**Figura 4.3. Corangiomasi**

Il fotogramma A (E-E;  $\times 40$ ) presenta il tipico aspetto della corangiomasi: piccoli corangiomi multipli. Le neoformazioni eccedono le normali dimensioni dei villi e, se le si confronta con l'aspetto della corangiosi (figura 4.2B), si riconosce la natura proliferativa della lesione, vero e proprio tumore benigno della placenta. La proliferazione di piccoli vasi ematici, per lo più capillari, è dimostrata nel fotogramma B ( $\times 40$ ) dalla colorazione immunohistochimica CD34 per l'endotelio.

Raramente la lesione è «gigante» e appare mitoticamente attiva. Il termine «corangioma» andrebbe riservato a lesioni uniche. Talora nella stessa placenta si possono rilevare 2 o 3 piccoli corangiomi: in questo caso è bene specificarne il numero («due corangiomi») ed evitare il termine «corangiomi multipli», per non creare confusione con la «corangiomasi». In genere si localizza sotto al piatto coriale o al margine placentare, sedi di ridotta ossigenazione. Una bassa pressione d'ossigeno può infatti giocare un ruolo nel suo sviluppo.

I quadri clinici ai quali si associa dipendono dalle dimensioni della lesione:

- piccoli corangiomi: scarso significato clinico, in genere riscontro occasionale;
- lesioni di media taglia: iposviluppo fetale;
- grandi corangiomi ( $> 9$  cm): shunt artero-venoso, polidramnios, idrope fetale, morte fetale in utero; possibile coagulazione intravascolare disseminata, trombocitopenia o diatesi emorragica fetale per sequestro di piastrine negli spazi capillari.

È stata segnalata la presenza di corangiomi anche in casi di pre-eclampsia, probabilmente per il diminuito livello di ossigenazione. I corangiomi possono essere riscontrati in 3 gravidanze su 1.000.

- *Corangiomasi*

Lesione multifocale, diffusa, costituita da corangiomi multipli (figura 4.3). Questi sono generalmente piccoli o solo istologicamente evidenti. I vasi ematici che li costituiscono possono avere aspetto capillare o cavernoso. Sebbene queste lesioni possano essere molto piccole, si distinguono facilmente dalla corangiosi villare, per le dimensioni (nettamente superiori a quelle dei singoli villi), il numero dei vasi ematici presenti, le caratteristiche dello stroma e il trofoblasto di rivestimento. La corangiomasi può coinvolgere estesamente la placenta sostituendo anche più del 50% del parenchima. Si rileva per lo più in placente gravemente immature.

Quadro placentare associato a pre-eclampsia, iposviluppo fetale, malformazioni congenite, anemia e trombocitopenia fetale, talora associate a cardiomegalia non malformativa. Riscontro non comune.

- *Corangiosi villare (ipercapillarizzazione)*

La corangiosi villare (figura 4.2B) è caratterizzata dall'incremento del numero dei vasi ematici all'interno di villi peraltro strutturalmente normali. La sua distinzione da corangiomi e corangiomatosi non presenta particolari difficoltà, mentre è molto delicata quella con la congestione villare, che frequentemente coinvolge la placenta. Questa difficoltà nella diagnosi differenziale è probabilmente la causa principale delle discrepanze presenti in letteratura relativamente alla frequenza della lesione. La corangiosi interessa quasi esclusivamente i villi di tipo intermedio (maturi e immaturi) o i piccoli villi staminali. Per diagnosticarla è indispensabile accertare che dieci o più villi distali presentino dieci o più capillari in almeno dieci differenti aree placentari. La lesione è considerata espressione di un'alterazione del processo di formazione capillare nella villogenesi terminale, forse per un eccesso locale di fattori di crescita ad azione vascolare o di citochine, o per aumento della pressione capillare. È comunemente associata a immaturità dei villi distali.

Quadro placentare riscontrabile in gravidanza con diabete o in casi di sindromi genetiche con ipercrescita placentare (ad esempio sindrome di Beckwith-Wiedemann). Presente nel 39% delle morti perinatali.

### Dall'istologia alla clinica: infezioni e infiammazioni

#### Infezioni

- *Corionamniosite acuta*

Flogosi acuta (sostenuta da granulociti neutrofili) in risposta ad agenti infettivi presenti all'interfaccia materno-placentare. Il processo infiammatorio interessa il corion e può estendersi al sacco amniotico e al cordone ombelicale. È possibile stadare l'estensione dell'infiltrato flogistico ed è importante verificarne l'associazione con vasculite acuta (flebite e/o arterite) a carico dei grandi vasi del piatto coriale (figura 4.4) o del cordone ombelicale.

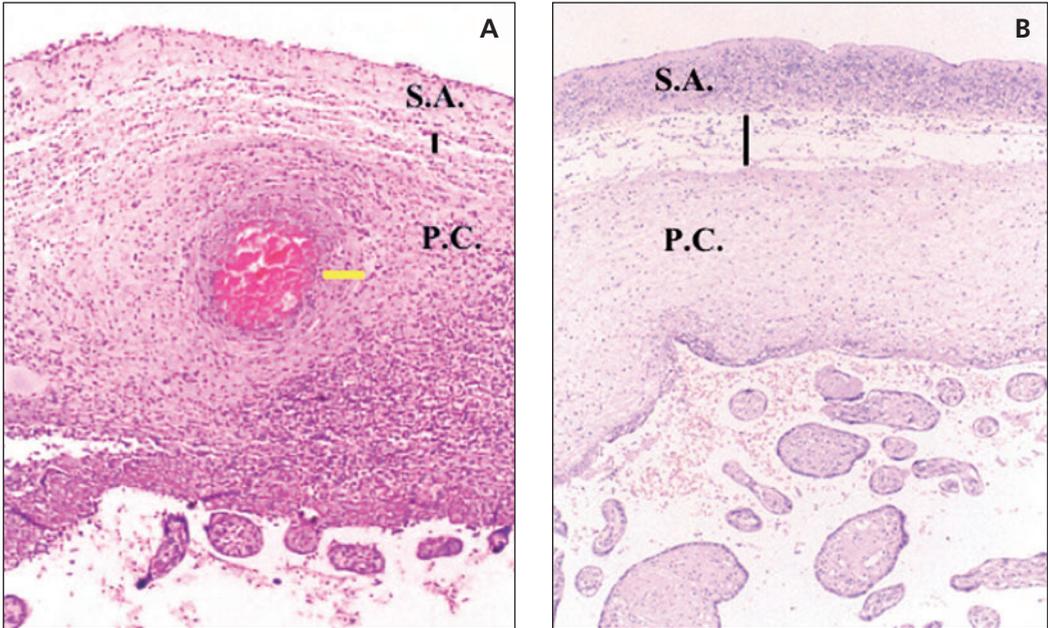
La corionamniosite acuta è dovuta generalmente a infezione ascendente per superamento della barriera cervicale; è facilitata da attività contrattile, dilatazione cervicale, presenza di corpi estranei (IUD), manovre diagnostiche invasive. Il ruolo del coito è controverso.

Il quadro clinico tipico è caratterizzato nella madre da iperpiressia, neutrofilia, tachicardia e nel feto da tachicardia con riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. Non infrequenti i casi di diagnosi al parto o solo anatomo-patologica, per l'evanescenza della sintomatologia materna (corionamniositi subcliniche). La corionamniosite può produrre danni al feto anche a membrane integre e senza ingresso di agenti infettanti nel liquido amniotico, per il passaggio intramniotico di citochine proinfiammatorie o per la trombizzazione dei vasi fetali interessati da vasculite.

Nell'ambito dei processi infettivo-flogistici materno-fetali che la vedono protagonista, la corionamniosite è un epifenomeno locale transitorio; la sua risoluzione non significa pertanto la risoluzione dell'intero processo patologico.

Casi di parto prematuro ricorrente possono essere dovuti a endometrite subclinica che si rende manifesta causando corionamniosite al momento della fusione tra le membrane placentari e la parete uterina, a 20-24 settimane.

Gli stadi avanzati di malattia si associano a rottura prematura delle membrane e a parto pre-



**Figura 4.4. Corionamniosite acuta**

A. Piatto amniocoriale placentare infiltrato massivamente da granulociti neutrofili, sia in corrispondenza del sacco amniotico (S.A.) che del piatto coriale (P.C.). Lo spazio tra queste due strutture (indicato dalla linea nera verticale) appare molto ridotto in questa sezione, dando la falsa impressione di unicità del piatto fetale della placenta. Nel contesto del P.C. si rileva un grande vaso coriale, la cui parete (indicata dalla linea gialla orizzontale) risulta infiltrata da granulociti neutrofili. Questi ultimi sono di origine prevalentemente fetale e definiscono la presenza di una reazione fetale (vasculite) all'infezione. I restanti granulociti presenti nell'amnios e nel corion sono, invece, di origine prevalentemente materna. La vasculite coriale può causare trombosi dei vasi stessi, conseguente al danno endoteliale prodotto dai granulociti (E-E;  $\times 40$ ).

B. Ulteriore caso di corionamniosite acuta. In questo caso, mancando nella sezione grandi vasi coriali, non è possibile esprimersi sullo stato di risposta fetale all'infezione. La riga nera verticale dimostra l'intercapedine fisiologica tra sacco amniotico e piatto coriale, che appare occupata da granulociti neutrofili (E-E;  $\times 40$ ).

matturo (con conseguenze patologiche correlate). Riportate associazioni con il distacco emorragico della placenta. Le forme necrotizzanti e quelle associate a vasculite acuta dei vasi del piatto coriale e/o del cordone ombelicale si associano alla morte fetale intrauterina, al distress respiratorio neonatale, all'epilessia postnatale da causa non traumatica.

- *Corionamniosite acuta con funisite periferica*

L'infiltrato infiammatorio di tipo acuto è associato alla presenza di diffusi microascessi puntiformi, siti in corrispondenza della superficie del cordone ombelicale e del sacco amniotico. I microascessi si possono rilevare anche macroscopicamente come placche bianco-giallastre di 1-2 mm di asse maggiore. La restante superficie amniotica risulta opaca e discromica. Fattori di rischio sono la presenza in utero di dispositivi intrauterini e il cerchiaggio cervicale.

Quadro placentare tipico della infezione da *Candida*; sono segnalate comunque anche associazioni con infezioni da *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* e *Corynebacterium*.

- *Corionamniosite subacuta*

Presenza nel piatto coriale di un infiltrato misto di mononucleati e neutrofilo degenerati. Probabilmente correlata a infezioni da parte di microrganismi a bassa patogenicità o a recidive di infezioni in donne con sanguinamenti ricorrenti nel II e III trimestre.

Riscontrata nelle placente di neonati con basso peso alla nascita.

- *Intervillosite acuta con ascessi intervillari*

Ascessi intervillari sostenuti in prevalenza da granulociti neutrofilo, generalmente associati a corionamniosite. Macroscopicamente il taglio del disco placentare mostra multiple aree biancastre, tondeggianti, di diametro variabile da pochi millimetri a 1-2 cm, mimanti infarti placentari organizzati. Istologicamente lo spazio intervillare è espanso (e non collassato come nell'infarto), occupato da un tappeto di granulociti neutrofilo associato a materiale necrotico e depositi di fibrinoide.

Quadro associato a infezione da *Listeria monocytogenes* (il batterio è spesso identificabile nel citoplasma degli amniociti) o da *Campylobacter fetus*.

- *Villite acuta*

Presenza di granulociti neutrofilo nello stroma dei villi placentari, soprattutto distali. Le cellule flogistiche sono di origine fetale e provengono dai capillari fetali. Essendo cellule infiammatorie fetali possono essere immature, particolarmente nei casi di gravidanza in fase precoce. La loro presenza va accertata associando il quadro morfologico a quello immunoistochimico (positività alla glicoforina). La villite acuta generalmente caratterizza casi di sepsi fetale in utero. Molti casi sono accompagnati da corionamniosite.

Comunemente associata a infezione da *Escherichia coli* o Streptococco del gruppo B.

- *Villite cronica attiva e intervillosite con necrosi villare*

Processo flogistico sostenuto dalla commistione di granulociti neutrofilo, linfociti, monociti-macrofagi e occasionalmente granulociti eosinofili, coinvolgente lo stroma dei villi e l'adiacente spazio intervillare (figura 4.5). I focolai sono evidenziabili solo istologicamente ma, producendo l'involuzione fibrosa dei villi coinvolti, quando estesi possono modificare sensibilmente la quota di parenchima funzionante e danneggiare il microcircolo fetale periferico. Spesso la placenta coinvolta da questa lesione appare piccola per l'epoca gestazionale. Il quadro può essere caratterizzato dalla presenza di cellule giganti multinucleate (istiociti, da non confondere con elementi isolati del sinciziotrofoblasto).

Il significato di questo quadro morfologico placentare appare attualmente incerto.

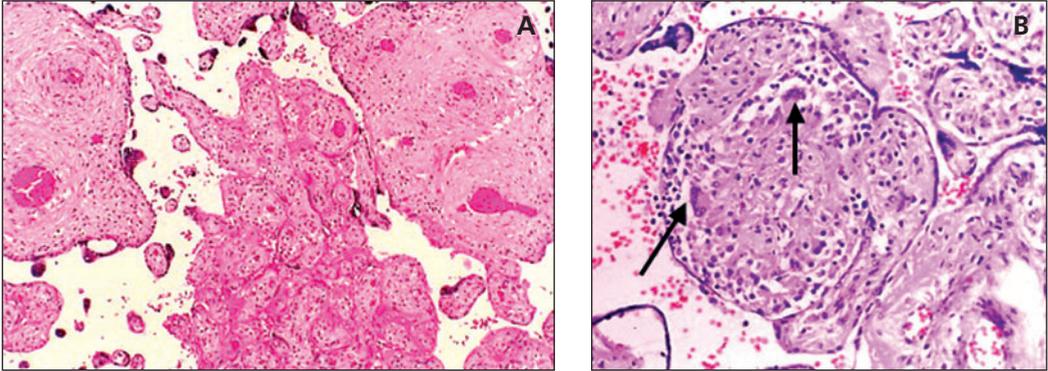
Il suo rilievo in donne affette da malattie autoimmuni e il profilo immunoistochimico rilevabile in alcuni casi (tipo reazione da rigetto) indirizzano verso l'ipotesi di una patologia da squilibrio immunitario materno-fetale.

È stata segnalata la sua associazione con la villite a eziologia ignota, con l'infezione da HSV e da spirochete intestinali.

I quadri associati a istiociti giganti multinucleati possono essere associati a malattie infiammatorie granulomatose, come tubercolosi, malattia da graffio di gatto, sarcoidosi.

- *Placentite cronica tipo TORCH*

L'infezione placentare da parte degli agenti infettivi riuniti nel gruppo TORCH produce quadri di infiammazione cronica villare variamente associata a fibrosi o edema stromale; si può rilevare anche flogosi del corion, della decidua e dello stroma del cordone ombelicale.



**Figura 4.5. Villite cronica attiva e intervillosite con necrosi villare**

A. Focolaio non recente, caratterizzato da fibrosi dei villi coinvolti e organizzazione del materiale fibrinoide presente nello spazio intervillare. L'infiltrato infiammatorio è scarso ma ancora presente (lesione non quiescente) (E-E;  $\times 40$ ).  
 B. Lesione più attiva, caratterizzata da abbondante infiltrato infiammatorio che dallo spazio vascolare materno «aggrede» i villi, infiltrandoli e distruggendo il rivestimento trofoblastico. Le frecce indicano alcuni elementi macrofagici giganti multinucleati (CD69+/CK- all'esame immunohistochimico) (E-E;  $\times 100$ ).

Il citomegalovirus (CMV) e l'Epstein-Barr virus (EBV) inducono una villite linfoplasmacellulare marcata. L'infezione da herpes virus (HSV) o da varicella-zoster virus è caratterizzata particolarmente da una villite fibrosclerosante, mentre il *Toxoplasma gondii*, la sifilide e la malattia di Chagas inducono una villite a predominanza istiocitaria, con carattere distruttivo dei villi coinvolti. In alcune di queste infezioni è possibile dimostrare alterazioni citopatiche specifiche (CMV; figura 4.6) o direttamente i microrganismi coinvolti (spirochete nella sifilide, amastigoti del *Trypanosoma cruzii* nella malattia di Chagas, tachizoiti intracellulari nella toxoplasmosi).

- *Infezioni placentari senza infiammazione*

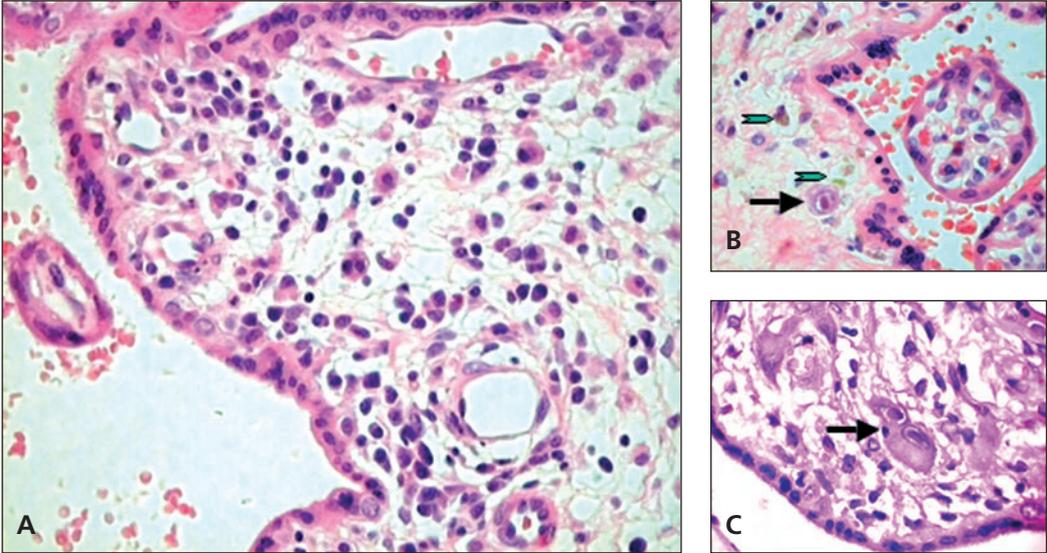
Alcuni agenti infettivi possono colpire il feto in assenza di risposta flogistica placentare. L'esame istologico può rilevare anche solo minimi quadri aspecifici di danno placentare, come incremento dei depositi perivillari di fibrinoide o necrosi intervillare, non patognomoniche di infezione materno-fetale. Altre volte i quadri morfologici non flogistici sono molto più marcati, come ad esempio nell'infezione da Parvovirus B19 che, producendo anemia fetale, induce un diffuso stato di edema e immaturità villare; questi due aspetti istologici vanno differenziati da quelli delle altre patologie materno-fetali capaci di produrre stati idropici. Importante in questo senso è il rilievo di inclusioni intranucleari negli eritroblasti circolanti o la dimostrazione immunohistochimica delle proteine virali (figura 4.7).

Gli agenti patogeni maggiormente implicati in questo quadro sono il Parvovirus B19, l'HIV, i virus dell'epatite, gli enterovirus.

Lesioni infiammatorie idiopatiche

- *Villite cronica (villite a eziologia ignota)*

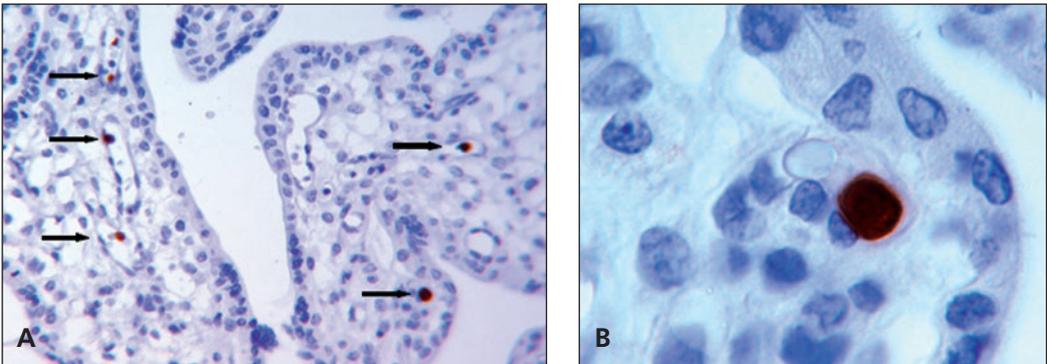
Infiammazione prevalentemente linfo-istiocitaria, localizzata nello stroma dei villi terminali. Il processo flogistico può coinvolgere i piccoli vasi dei villi staminali e, talora, lo spazio



**Figura 4.6. Placentite cronica da CMV**

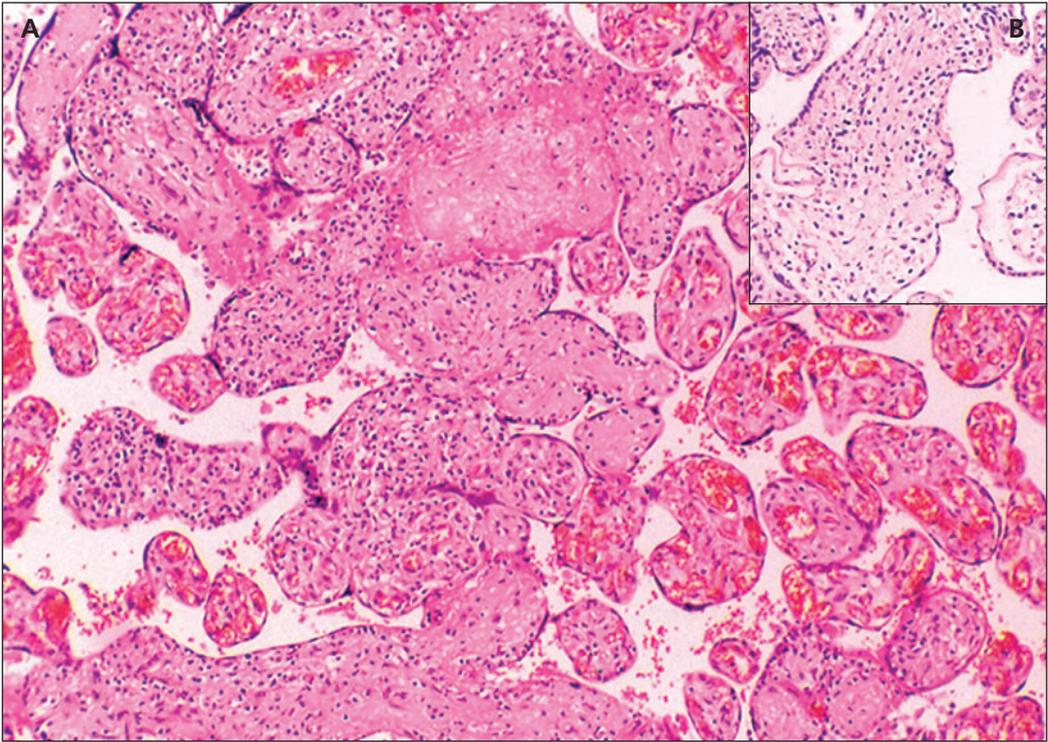
A. Placentite cronica tipo TORCH, caratterizzata da abbondante infiltrato flogistico linfo-plasmacellulare nello stroma villare. Questo quadro pone in diagnosi differenziale l'infezione da CMV o da EBV. Quest'ultima è spesso associata a reazione leucemoide (leucocitosi caratterizzata dalla presenza in circolo di leucociti immaturi) all'interno dei vasi dei villi (E-E;  $\times 250$ ).

B-C. Le frecce indicano cellule stromali dei villi caratterizzate da alterazioni tipiche dell'infezione da CMV (cellule di grandi dimensioni con nucleo grande, membrana nucleare ispessita, grosso incluso intranucleare eosinofilo). Gli indicatori verdi indicano grossolani depositi stromali di emosiderina, altamente sospetti per infezione da CMV.



**Figura 4.7. Infezione da Parvovirus B19**

A. Le frecce indicano cellule circolanti del sangue fetale positive alla colorazione immunohistochimica per il PVB19. B. Cellula infettata dal virus (marrone) a maggiore ingrandimento. La colorazione immunohistochimica permette di mettere in rilievo un numero molto più elevato di cellule infettate rispetto alla colorazione con ematossilina-eosina (IIC; Parvovirus B19; A.  $\times 250$ ; B.  $\times 1000$ ).



**Figura 4.8. Villite cronica (a eziologia ignota)**

A. Grande focolaio di intenso infiltrato flogistico linfo-istiocitario, per lo più confinato all'interno dei villi (parte sinistra e inferiore del fotogramma). Occasionalmente si rileva coinvolgimento dello spazio intervillare da parte del processo infiammatorio (E-E;  $\times 100$ ).

B. Molto spesso il quadro istologico è più sfumato, coinvolgendo singoli villi, infiltrati da scarsi linfociti. In questo caso la diagnosi deve basarsi sulla verifica di incremento leucocitario (cellule CD45+) nello stroma villare (non considerare le cellule presenti nei lumi vascolari).

intervillare adiacente i villi coinvolti (figura 4.8). La placenta è spesso piccola per l'epoca gestazionale. In base al numero di villi coinvolti è classificabile in basso o alto grado.

Non sono identificabili microrganismi responsabili del danno, non vi è un andamento stagionale, né una localizzazione geografica preferenziale. Si presenta in assenza di sintomi materni o di innalzamento degli indici flogistici sierologici nel neonato.

La villite cronica a eziologia ignota è stata segnalata nel 3-5% delle placente a termine.

Questo quadro placentare si associa a: quadri di iposviluppo fetale con parto a termine, in gravidanza non associata a ipertensione materna; perdita fetale ricorrente; reazioni da rigetto; distress fetale intrauterino.

La villite cronica a eziologia ignota associata a vasculite dei vasi staminali produce infarto dei villi tributari, con sottrazione di parenchima placentare agli scambi materno-fetali, e correla con aumento del rischio di danni neurologici fetali.

La villite cronica di alto grado è riscontrabile nelle placente di neonati con paralisi cerebrale o sequele neurologiche. L'alto grado correla con l'iposviluppo fetale.

- *Intervillosite cronica massiva (istiocitaria)*

Il quadro è caratterizzato dall'infiltrazione massiva dello spazio intervillare da parte di cellule CD68+ (monociti/macrofagi), associata alla presenza di variabili quantità di depositi perivillare di materiale fibrinoide infiltrato da trofoblasto extravillare (cellule X). La placenta, frequentemente, è piccola per l'epoca gestazionale. Istologicamente e macroscopicamente il quadro può mimare quello dell'infarto placentare.

È stata suggerita una correlazione tra questo quadro placentare e le patologie autoimmuni materne. Quando si evidenzia una intervillosite cronica massiva bisogna porre attenzione alla ricerca di pigmento nerastro intervillare, che deve fare porre l'ipotesi di placentite malarica. Quest'ultima diagnosi deve essere fatta in via di certezza solo in presenza di rilievo istologico di *Plasmodium falciparum* negli eritrociti materni o con modalità microbiologiche.

Quadro comune negli aborti spontanei precoci con cariotipo normale. Associata anche a iposviluppo fetale, perdita fetale ricorrente idiopatica, distress fetale intrauterino. Malaria in gravidanza (?).

- *Corionamniosite cronica*

Scarso/moderato infiltrato nel piatto coriale di piccoli linfociti e altre cellule della flogosi cronica; può associarsi una minima componente di granulociti neutrofilici.

L'eziologia è ignota, spesso si associa a villite cronica o a quadri clinici riferibili a infezioni ascendenti (febbre, neutrofilia, rottura prematura delle membrane, vasculite fetale).

Sono stati segnalati dei case report che riportano l'associazione tra questo quadro placentare e l'ipertensione materna, il diabete e l'iposviluppo fetale.

- *Vasculite eosinofila / a linfociti T*

Presenza di infiltrato infiammatorio cronico composto da granulociti eosinofili e piccoli linfociti T, nella parete muscolare dei vasi del piatto coriale e dei villi staminali primari. Le cellule infiammatorie sono di origine fetale. Non risulta indicativo di nessun quadro patologico fetale o materno specifico, sebbene sia riscontrabile in differenti patologie della gravidanza.

- *Deciduite cronica*

Accumulo di piccoli linfociti, con o senza plasmacellule, nella decidua superficiale e profonda e nel piatto basale placentare. Può essere dovuta a una inappropriata stimolazione antigenica che genera infiammazione cronica in risposta ad autoantigeni materni o alloantigeni fetali o microrganismi.

Associata ad aborti spontanei e a parto prematuro. La deciduite cronica con plasmacellule, in assenza di altre lesioni placentari, è riportata nel 3-4% delle placente di feti con iposviluppo.

- *Deciduite cronica periarteriolare*

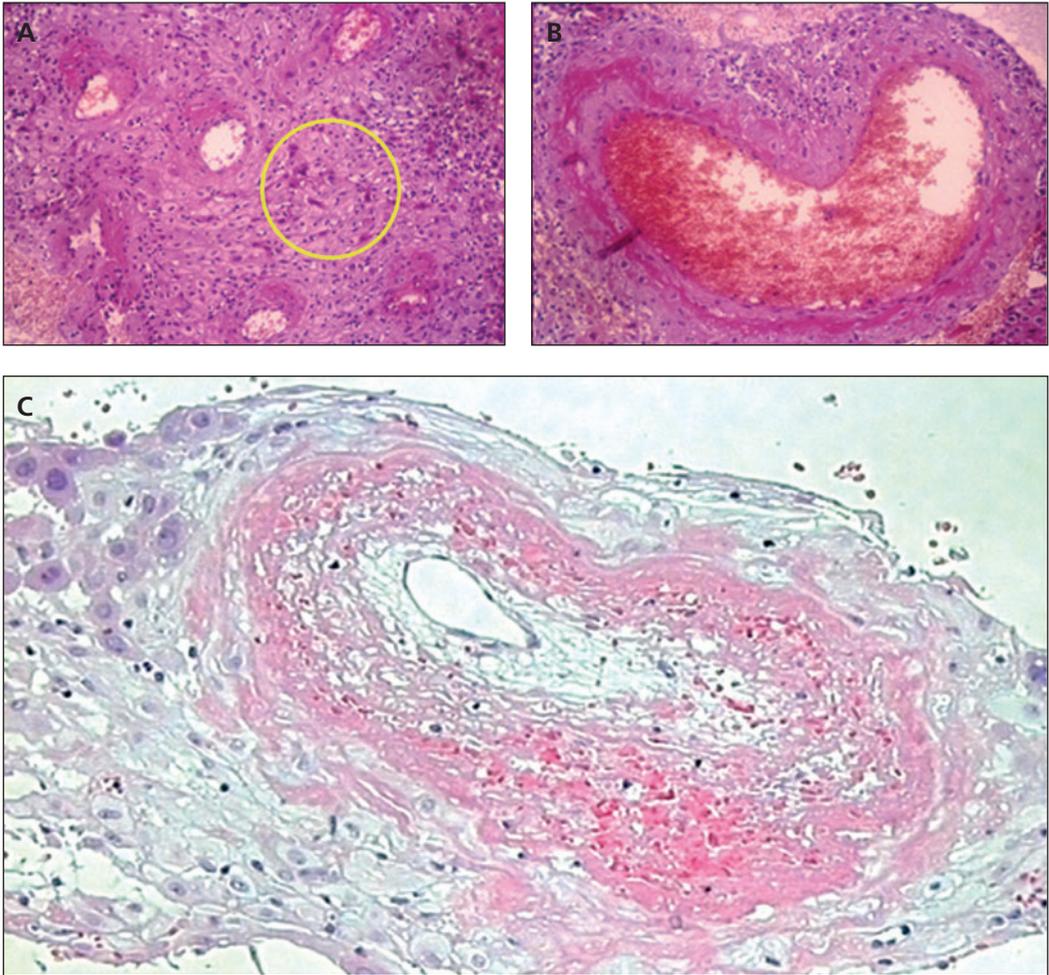
Presenza di infiltrato perivascolare di piccoli linfociti e istiociti intorno alle piccole arterie delle membrane e del piatto basale. Si associa ad aspetti di ipoperfusione materna placentare. Questo quadro è riscontrabile in casi di pre-eclampsia e iposviluppo idiopatico.

## Dall'istologia alla clinica: lesioni vascolari

Lesioni del circolo vascolare materno utero-placentare

- *Arteriopatia deciduale: trombosi delle arterie spiraliformi e aterosi acuta*

L'impianto superficiale della placenta (ISP) è alla base dell'arteriopatia deciduale, nelle sue manifestazioni di «trombosi delle arterie spirali» e di «aterosi acuta». Nell'impianto superficiale-

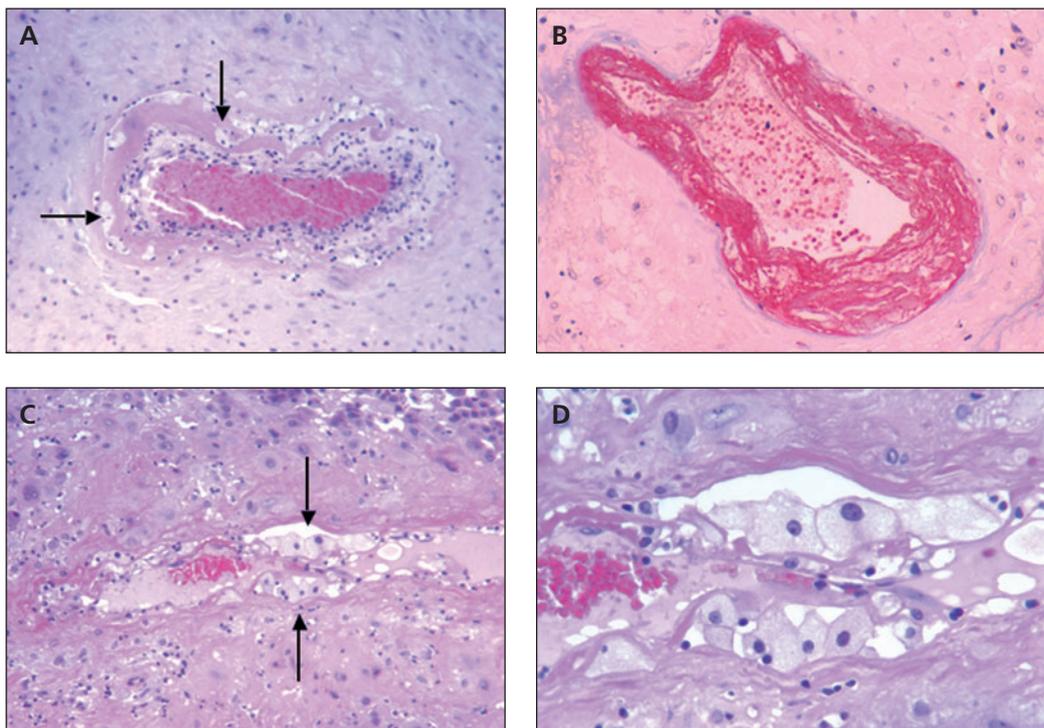


**Figura 4.9. Difettivo adattamento alla gravidanza delle arterie spiraliformi, indicativo di impianto superficiale della placenta**

La mancata differenziazione delle arterie spiraliformi in arterie-uteroplacentari, in corrispondenza della sede di impianto placentare, può avere diversi gradi di gravità. Talora una o più arterie possono rimanere quasi totalmente non modificate (fotogramma A); il rilievo di cellule del trofoblasto intermedio (cellule più grosse e scure all'interno del cerchio giallo) localizza il frammento deciduale in esame come proveniente dalla sede di impianto placentare.

In altri casi (fotogrammi B e C) i vasi risultano solo parzialmente modificati, con vari gradi di ampiezza del lume e di permanenza della componente intimale, connettivale e muscolare (E-E; A-B  $\times 40$ ; C  $\times 250$ ).

le della placenta il processo di modificazione delle arterie uterine spiraliformi in arterie utero-placentari (modificazione che avviene in corrispondenza della sede di impianto placentare e coinvolge 60-70 arterie materne) fallisce parzialmente (figura 4.9), con persistenza di cellule muscolari lisce e di fibre elastiche nella parete vascolare. Le arterie rimangono quindi più strette e più rigide del dovuto e la placenta risulta ipoperfusa. L'impianto superficiale della placenta è anche caratterizzato da una difettiva infiltrazione della decidua materna da parte del



#### Figura 4.10. Aterosi acuta delle arterie uteroplacentari

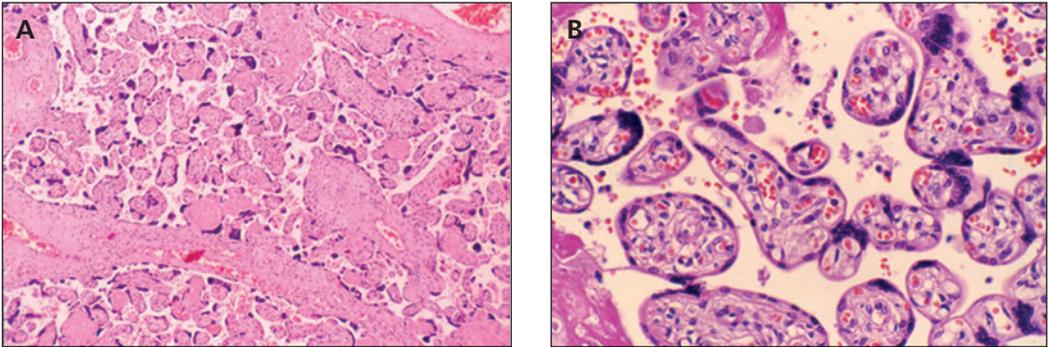
A. Pattern diagnostico dell'aterosi acuta: necrosi della parete arteriosa, infiltrato flogistico della stessa e presenza nel suo contesto di macrofagi con citoplasma schiumoso (freccie) (E-E;  $\times 40$ ).

B. Pattern diagnostico, pur in assenza di infiltrato infiammatorio (E-E;  $\times 40$ ).

C-D. Particolari a maggiore ingrandimento delle lesioni indicative di aterosi acuta, con particolare riferimento all'aspetto dei macrofagi (freccie) (E-E;  $\times 100$  e  $\times 250$ ).

trofoblasto intermedio. L'ISP può complicarsi in due modi. Le anomale caratteristiche anatomiche dei vasi arteriosi uterini producono alterazioni pressorie endovascolari e modificano le caratteristiche dinamiche del flusso ematico, favorendo l'insorgenza di un danno endoteliale con conseguente trombosi del vaso stesso. In questa condizione il flusso di sangue portato da quell'arteria al cotiledone placentare corrispondente si arresterà, con conseguente infarto placentare. La difettiva invasione deciduale da parte del trofoblasto intermedio altera la complessa e delicata omeostasi immunologico-ormonale-coagulativa materno-fetale in corrispondenza dell'interfaccia deciduo-placentare. Questo può produrre la comparsa di aterosi acuta a carico delle arterie materne (figura 4.10), un processo di vasculite necrotizzante rilevabile a carico delle arterie spiraliformi/utero-placentari sia nella sede di impianto placentare che nella decidua subcorionica adesa alle membrane amniocoriali libere. La vasculite necrotizzante può generare la trombosi occlusiva del vaso stesso, come la sua rottura, con conseguente emorragia retroplacentare.

Poiché dopo il parto rimangono adese alla placenta solo minime parti delle arterie spirali, la diagnosi di queste alterazioni placentari non è agevole e, probabilmente, la loro incidenza è sottostimata.



**Figura 4.11. Modificazioni villari di Tenney-Parker**

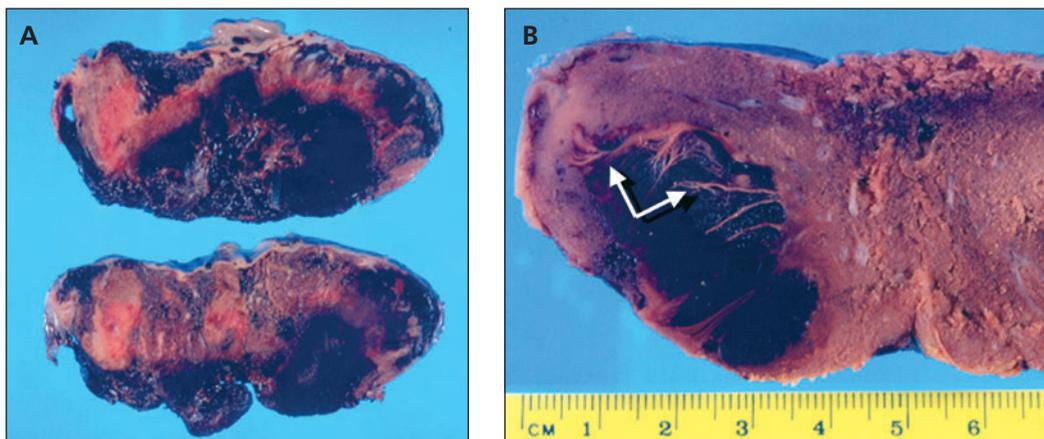
Queste modificazioni indicative, seppure non specifiche, di ipossia cronica placentare, sono caratterizzate da incremento dei nodi sinciziali, aggregati di nuclei del sinciziotrofoblasto, raggruppati in piccole aree lungo la periferia del villo. Questi nodi sinciziali sono ben visibili anche a piccolo ingrandimento (fotogramma A) ma devono essere abbondanti nelle diverse sedi di prelievo placentare, per non cadere in «eccessi diagnostici». Le modificazioni villari di tipo ipossico sono completate da ispessimento delle membrane vasculosinciziali e iperplasia del citotrofoblasto (fotogramma B) (E-E;  $\times 40$  e  $\times 100$ ).

In circa la metà delle placente di donne con pre-eclampsia è riscontrabile un'arteriopatia deciduale. È necessario però ricordare che l'aterosi acuta non si associa a tutti i casi di pre-eclampsia e che non tutte le placente con aterosi acuta si associano all'ipertensione arteriosa materna.

Questo quadro placentare è rilevabile in placente di donne con lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, anticorpi antifosfolipidi, ipertensione in gravidanza e in gravidanze complicate da iposviluppo fetale.

- *Infarto placentare*

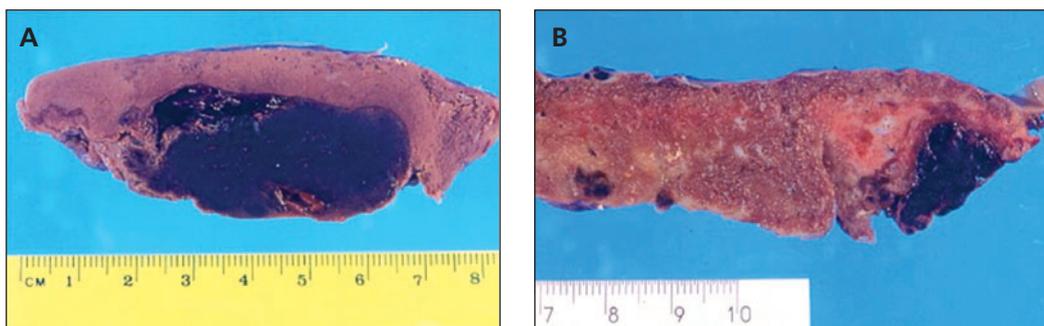
Necrosi ischemica dei villi coriali (normalmente coinvolgente un intero cotiledone) da arresto dell'apporto ematico materno al cotiledone. Conseguenza alla trombosi occludente dell'arteria uteroplacentare tributaria del cotiledone lesa. L'infarto placentare evolve morfologicamente nel tempo, come accade a quello miocardico, e sulla base delle caratteristiche macroscopiche e istologiche è possibile datarlo. È importante verificare se l'infarto placentare è singolo o multiplo, quantizzando, anche grossolanamente, la quota di parenchima sottratto agli scambi materno-fetali. Il significato clinico dell'infarto placentare va valutato anche in base alla sua associazione con le alterazioni villari di tipo ipossico (Tenney-Parker changes; figura 4.11). Poiché la placenta è «nutrita» da una sessantina di arterie materne, appare evidente che l'occlusione occasionale di una o due di queste (con relativo infarto del/dei cotiledoni corrispondenti) avrà un valore inconsistente nell'eziopatogenesi di una morte fetale intrauterina, calcolando la grande massa di parenchima placentare funzionante residuo. Al contrario, se l'infarto (anche molto piccolo) si manifesta nel contesto di segni istologici di ipoperfusione cronica placentare, il suo significato patogenetico nel decesso del feto sarà ben diverso (manifestazione della fase di scompenso di una situazione cronicamente patologica). L'infarto placentare, derivando dalla trombosi occludente di un'arteria terminale uterina, può essere espressione di differenti patologie, tra cui trombofilia materna, malattia autoimmune materna, arteriopatia deciduale, infiammazioni deciduali.



**Figura 4.12. Lesioni emorragiche retroplacentari**

A. Abruptio placentae. Il parenchima placentare, rossastro, appare schiacciato tra un enorme ematoma adeso al piatto materno della placenta e altro sangue coagulato in sede subcoriale.

B. Ematoma retroplacentare marginale, in corso di iniziale organizzazione (stratificazione laminare con tralci di fibrina, alcuni indicati dalle frecce).

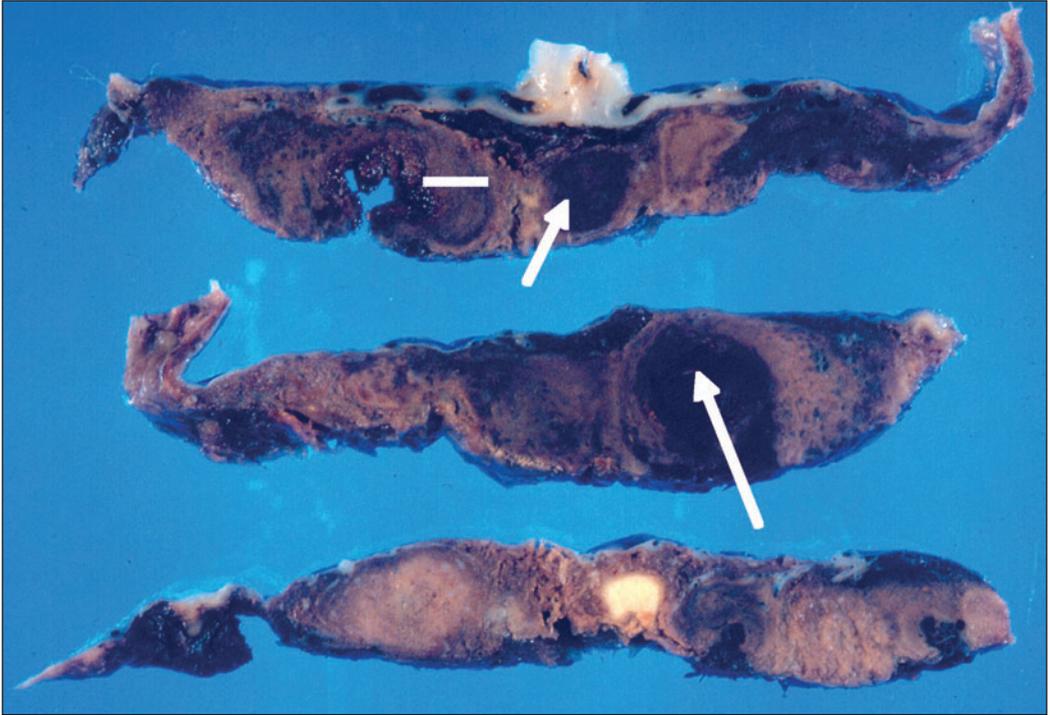


**Figura 4.13**

A. Distacco intempestivo di placenta, di tipo centrale. Questa condizione non si associa a perdite ematiche dai genitali materni, poiché tutto il bordo della placenta rimane accollato all'utero.

B. Distacco intempestivo di placenta, di tipo marginale. Questa condizione è caratterizzata da perdite ematiche materne dai genitali.

Le ripercussioni cliniche dell'infarto placentare dipendono dalle dimensioni e dalla sede. Singoli piccoli infarti (inferiori a 3 cm di massima estensione lineare) si trovano in un quarto delle placente di gravidanze non complicate; un piccolo infarto vicino al margine placentare non è clinicamente significativo, grazie alla sovrapposizione delle aree di irradiazione delle singole arterie. Un infarto di dimensioni superiori a 3 cm o multipli infarti indicano probabilmente una significativa riduzione della perfusione placentare. Il loro effetto dipende dall'estensione delle alterazioni istologiche di tipo ipossico, a carico dei villi residui. Infarti che coinvolgono più del 50% della placenta causano un'insufficienza placentare che può portare a ipossia fetale e morte fetale intrauterina, soprattutto se la placenta è piccola per l'età gestazionale.

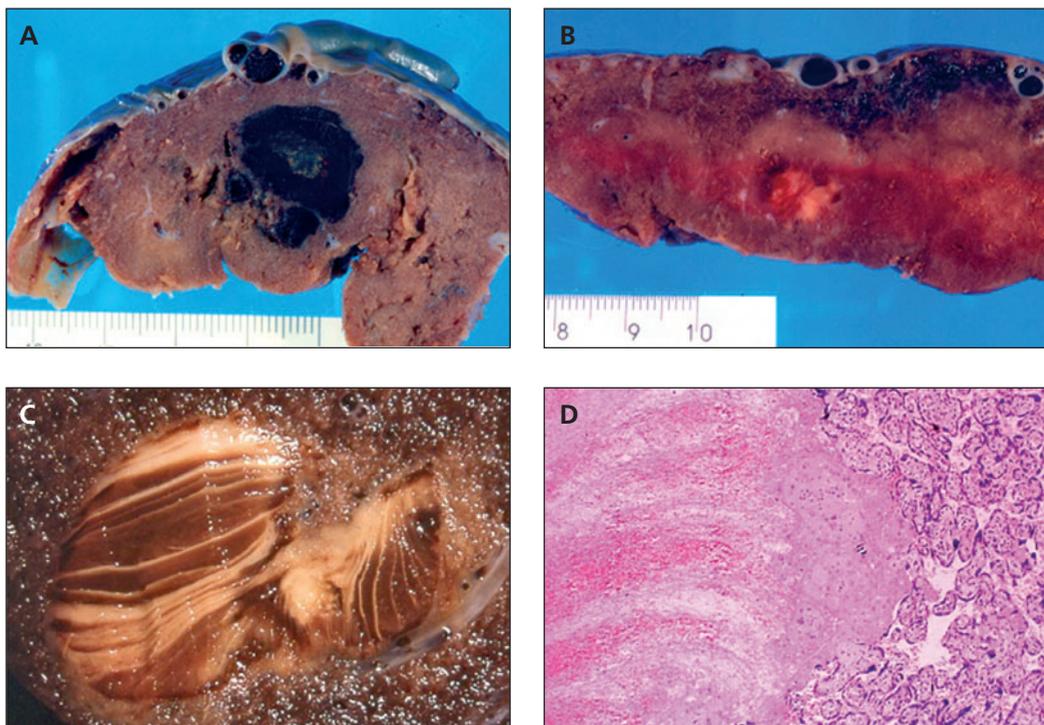


**Figura 4.14. Ematomi retroplacentari che penetrano nel parenchima placentare, mimando ematomi intervillari**

Talora il sangue materno può farsi strada nel parenchima placentare dando origine ad aspetti macroscopici ingannevoli (freccie). Solo l'associazione di una attenta valutazione macroscopica e di una accurata indagine istologica permette di differenziare tra due lesioni di significato profondamente diverso tra loro. Difatti l'ematoma retroplacentare deriva da un danno vascolare materno, mentre il più delle volte l'ematoma intervillare è l'espressione della rottura di uno o più villi coriali con conseguente emorragia feto-materna. Gli ematomi la cui insorgenza non è rapidamente seguita dal parto sono circondati da parenchima infartuato, disposto a corona intorno al loro perimetro. La barra bianca indica lo spessore dell'area di parenchima infartuato, circostante un ematoma retroplacentare «infiltrante» il parenchima (ematoma rimosso durante la macrodissezione dell'organo).

- *Ematoma retroplacentare, ematoma marginale e abruptio placentae*

L'ematoma retroplacentare è un coagulo, recente o organizzato, situato nella decidua, tra il piatto placentare e la parete muscolare dell'utero (figura 4.12). Deriva dalla rottura di una o più arterie utero-placentari (o spiraliformi mal modificate). L'aterosi acuta può causare la rottura di queste arterie. Sulla base della posizione dell'ematoma (centrale o marginale), varia la sintomatologia clinica della lesione (il solo distacco emorragico marginale della placenta si associa a perdite ematiche dai genitali esterni della gravida; figura 4.13). Se il tempo intercorso tra l'insorgere dell'ematoma e il parto non è breve, i villi sovrastanti l'area emorragica vanno incontro a infarto. Talora l'emorragia dal piatto deciduale può farsi strada all'interno del parenchima placentare (figura 4.14), mimando un ematoma intervillare. L'emorragia del piatto deciduale che infila il parenchima placentare molto spesso è circondata da una corona di villi infartuati.



**Figura 4.15. Ematoma intervillare**

A-B-C. Aspetti macroscopici di ematomi intervillari in differenti stadi di organizzazione. Si noti la progressiva laminazione della fibrina e il viraggio nel colore della lesione, dal nero al bianco screziato.

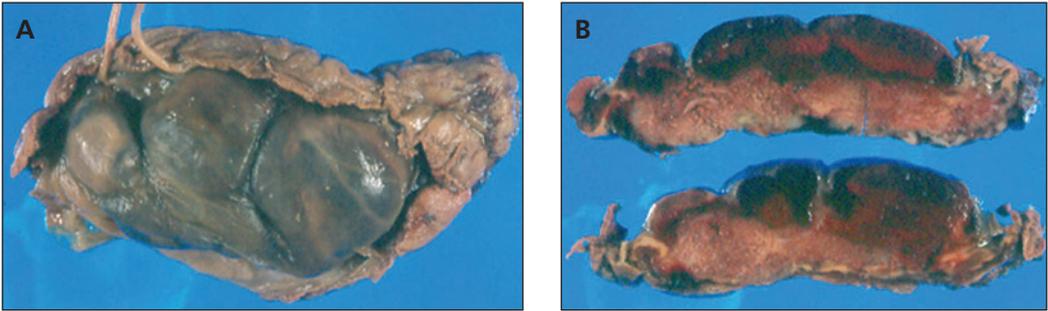
D. Aspetto istologico della lesione. Il marker morfologico più importante per differenziare questa lesione da raccolte di sangue materno intrappolato nello spazio intervillare è rappresentato dall'assenza di villi coriali nel contesto della raccolta ematica. L'emorragia spinge i villi alla sua periferia, dando un passaggio netto tra sangue e parenchima (E-E;  $\times 40$ ).

Quando il distacco emorragico coinvolge due terzi o più del disco placentare si parla di «abruptio placentae», una condizione drammatica per la sua gravità che spesso esita nel decesso del feto. Nel giro di pochi minuti la madre manifesta dolore intenso, sanguinamento e progressiva distensione uterina. Al taglio cesareo la placenta risulta scollata dalla parete uterina e fluttuante in cavità. Quest'ultima è occupata da abbondanti coaguli ematici.

Fattori predisponenti per il distacco di placenta sono la pre-eclampsia, l'ipertensione essenziale, l'aterosi acuta, il fumo, i pregressi distacchi placentari, la corionamniosite, la trombofilia e i traumi addominali.

- *Ematoma intraplacentare (ematoma intervillare; trombi intervillari) ed ematoma sottocoriale massivo*

La patogenesi di queste raccolte ematiche nello spazio intervillare o al di sotto del piatto coriale è uno degli argomenti attualmente più controversi. La loro caratteristica saliente è la dislocazione dei villi coriali alla loro periferia (figura 4.15). Il sangue presente «tra i villi» e non dislocante gli stessi, anche se con iniziale organizzazione lamellare della fibrina contenuta, è



**Figura 4.16. Ematoma sottocoriale massivo (mola di Breus)**

Aspetto mammellonato del piatto fetale placentare (fotogramma A) e aspetto sul piano di taglio della lesione (fotogramma B). Il parenchima placentare, rossastro, appare compresso verso il basso dall'imponente ematoma.

solo sangue «intrappolato» nello spazio intervillare e non un ematoma. Queste lesioni possono essere l'espressione di una condizione trombofilica materna (costituiti da sangue materno coagulato; vera e propria «trombosi intervillare») o, al contrario, derivare dalla rottura di uno o più villi, con conseguente emorragia fetto-materna (commistione di sangue fetale e materno; ematoma intervillare).

L'ematoma recente è rosso scuro, poi diventa marrone, grigio e bianco per degradazione dell'emoglobina e progressiva organizzazione della fibrina.

Piccoli ematomi placentari sono comuni e si verificano nel 36-48% delle placente, rappresentando per lo più gli esiti traumatici (sui villi coriali) della trazione sulla placenta, eseguita tramite il funicolo, durante la fase di secondamento.

L'ematoma sottocoriale massivo (cosiddetta «mola di Breus»; figura 4.16) è una raccolta ematica massiva sotto il piatto coriale della placenta che può recidere i villi staminali maggiori, provocando una condizione clinica sul feto paragonabile a quella dell'abruptio placentae.

L'ematoma dello spazio intervillare è generalmente innocuo se è singolo e piccolo. Quando gli ematomi sono numerosi si associano a significativa emorragia fetto-materna con conseguente anemia fetale, danno d'organo fetale, idrope e morte intrauterina.

Il test di Kleihauer può permettere la diagnosi clinica di trasfusione fetto-materna.

Ematomi sottocoriali massivi producono una drammatica riduzione della funzione placentare, comportando aborto nel I trimestre e morte fetale in utero nel II e III trimestre.

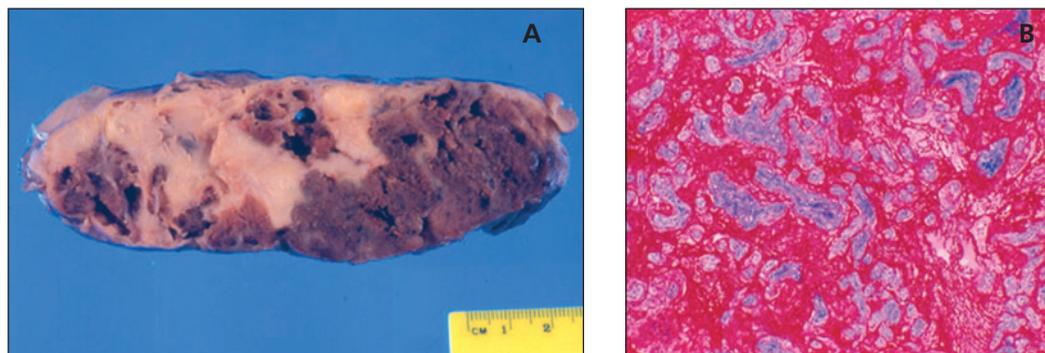
Circolazione materna: alterazioni non vascolari

- *Massivo deposito perivillare di fibrinoide e maternal floor infarct*

Ammassi di materiale amorfo, prevalentemente costituito da fibrinoide, che circondano gruppi di villi, occludendo lo spazio intervillare materno. Nelle lesioni di vecchia data i villi coinvolti risultano fibrosi con scomparsa della componente vascolare fetale (figura 4.17).

Il termine «maternal floor infarct» non indica una lesione ischemica placentare ma un'area di massivo deposito perivillare di fibrinoide coinvolgente estesamente il piatto basale placentare e associata a flogosi di tipo cronico in corrispondenza dell'interfaccia materno-fetale.

Piccoli depositi di fibrina sono generalmente innocui. Accumuli centrali e coinvolgenti circa un quarto della massa placentare possono essere associati a iposviluppo e a morte fetale



**Figura 4.17. Massivi depositi di fibrinoide perivillare**

A. Aspetto macroscopico della lesione. Le aree biancastre, dure al tatto, mimano quelle di vecchi infarti placentari. B. Aspetto istologico. In blu appare colorato lo stroma dei villi coriali coinvolti, in avanzato stato di fibrosi ipo/avascolare. Il materiale fibrinoide, colorato di rosso, occupa, obliterandolo completamente, lo spazio vascolare materno intraplacentare (spazio intervillare). L'abbondanza del materiale fibrinoide ed il mancato collasso dello spazio intervillare (i villi rimangono ben distanziati tra loro) sono due dei criteri principali per differenziare questa lesione dall'infarto placentare di vecchia data (Masson,  $\times 40$ ).

endouterina nel III trimestre. È possibile l'associazione con trombofilia materna. Sono stati segnalati case report di associazione con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Lesioni del circolo vascolare fetale della placenta

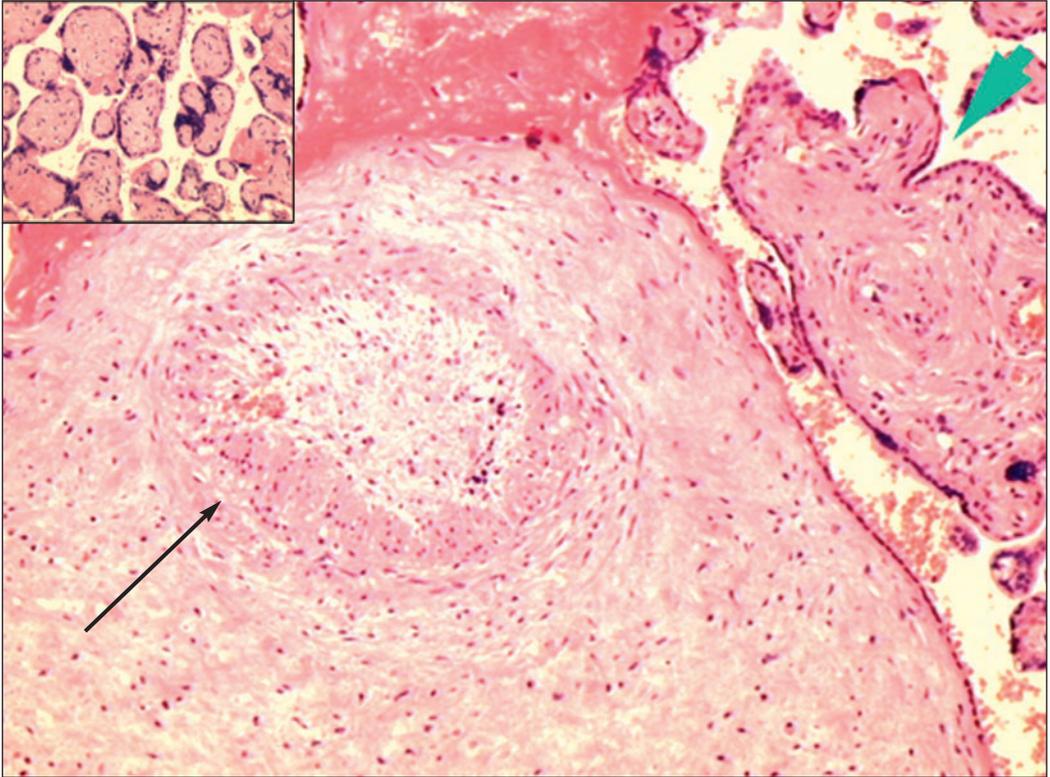
- *Trombi dei vasi staminali fetali e vasculopatia trombotica fetale*

Questa patologia è caratterizzata dalla presenza di occlusione vascolare o trombi murali nei grandi vasi del piatto coriale o nei vasi staminali, con modificazione regressiva dei vasi distali alla sede di occlusione e fibrosi avascolari dei villi che li contenevano.

L'evidenza di focolai multipli di infarto villare da occlusione della rete vascolare fetale della placenta (figura 4.18), associati a focolai multipli di trombosi/ostruzione delle arterie staminali in differenti stadi evolutivi, in assenza di segni di flogosi placentare (in particolare villo-intervillite attiva), risulta indicativa di vasculopatia trombotica fetale (VTF). Questa patologia può produrre danno multiorgano al feto o manifestarsi nel periodo di vita extrauterina, causando ampie e gravi necrosi ischemiche poliviscerali. Grande attenzione va posta nel differenziare il quadro della VTF dalle modificazioni involutive postmortalità a cui va incontro la placenta del feto morto ritenuto in utero (figura 4.19).

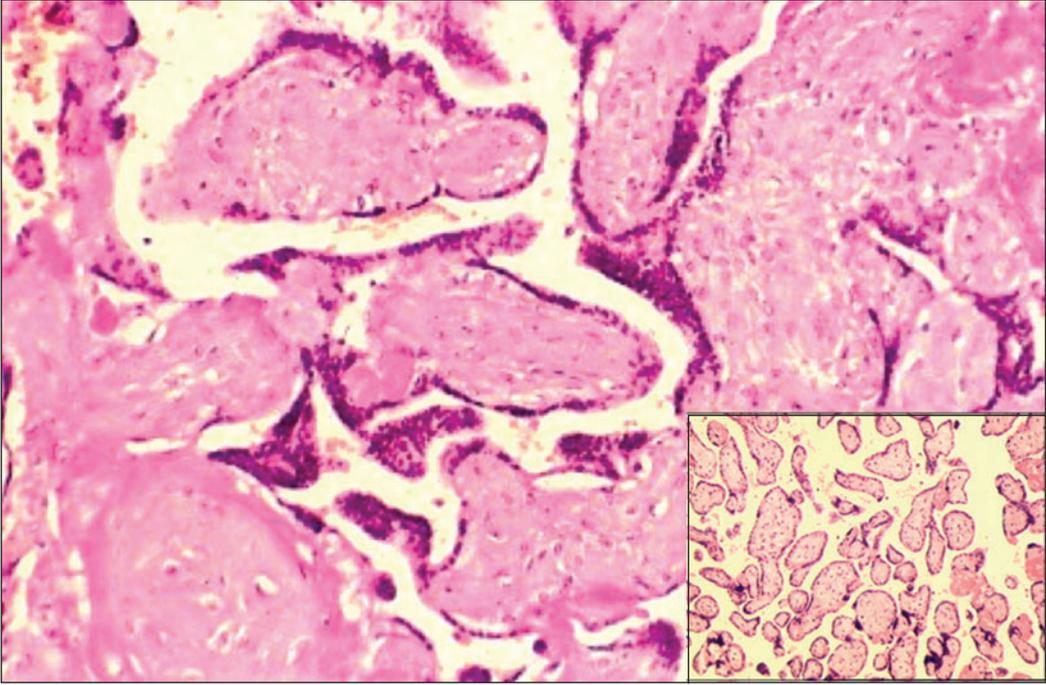
È associata a uno stato di ipercoagulabilità, ma non tutte le madri testate presentano coagulopatie identificabili. In questo caso il danno genetico potrebbe essere ignoto o trasmesso dal padre o insorto de novo nel feto.

La VTF è riscontrata nel 4,5% delle placente oltre il termine e nel 10% delle placente di donne con diabete mellito. Quando coinvolge il 40-60% della placenta può portare a morte fetale intrauterina; interessamenti minori possono produrre iposviluppo fetale, infarto cerebrale fetale, trombosi dei vasi renali, infarto miocardio, lesioni trombotiche multiviscerali, necrosi ischemica di segmenti di arti.



**Figura 4.18. Vasculopatia trombotica fetale con infarto villare da ostruzione della rete vascolare fetale**

La freccia indica un grande vaso staminale occluso da trombo organizzato. I villi distali tributari (nell'inserito dell'immagine) sono infartuati conseguentemente all'arresto al loro interno del flusso ematico fetale: risultano fibrosi e avascularizzati ma con permanenza di sinciziotrofoblasto vitale sul loro contorno, perché irrorato dal sangue materno. La punta di freccia indica un altro villo staminale non coinvolto da trombosi vascolari a carico della rete fetale. Questa irregolarità nella distribuzione della lesione è un criterio fondamentale per distinguere la vera VTF dalle lesioni involutive del parenchima placentare, di tipo postmortale (E-E;  $\times 40$  e  $\times 250$ ).



**Figura 4.19. Alterazioni involutive postmortali del parenchima placentare**

I fotogrammi mostrano le modificazioni fibrotiche dello stroma villare con obliterazione e scomparsa dei vasi ematici, conseguente alla morte fetale con ritenzione intrauterina prolungata del prodotto del concepimento. Questa condizione coinvolge estesamente la placenta che mostra livelli di involuzione omogenei, differenziandosi in ciò dall'infarto villare, condizione tipicamente a distribuzione disomogenea (E-E;  $\times 250$  e  $\times 40$ ).

---

**Dalla clinica all'istologia**


---

Di seguito vengono elencati i pattern anatomico-patologici più frequentemente attesi in presenza di specifici quadri clinici. Per porre il sospetto di patologia non è necessario che tutte le singole lesioni elencate siano copresenti, anche se, naturalmente, la loro contemporanea evidenza rafforza l'ipotesi.

Patologie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Massivo deposito perivillare di fibrina</li> <li>• Villiti croniche</li> </ul>
Pre-eclampsia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Corangioma</li> <li>• Corangiomasiosi diffusa multifocale</li> <li>• Deciduite cronica periarteriolare</li> <li>• Ematoma retroplacentare-abruptio</li> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Villite cronica</li> </ul>
Diabete	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare</li> <li>• Corangiosio villare (iper-capillarizzazione)</li> <li>• Trombi dei vasi staminali fetali</li> <li>• Corionamniosite cronica</li> </ul>
Iposviluppo fetale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare</li> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Villite cronica a eziologia ignota</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali</li> <li>• Intervillosite cronica istiocitaria</li> <li>• Corangiomasiosi</li> <li>• Corangioma di medie dimensioni</li> <li>• Endovasculite emorragica</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali placentari - vasculopatia trombotica fetale</li> <li>• Vasculosi fibrinosa</li> <li>• Deciduite cronica</li> <li>• Deciduite cronica periarteriolare</li> <li>• Corionamniosite subacuta</li> <li>• Corionamniosite cronica</li> </ul>
Morte fetale endouterina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto placentare, esteso</li> <li>• Infarto placentare associato a diffuse alterazioni villari di tipo ipossico</li> <li>• Ematoma retroplacentare</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare</li> <li>• Endovasculite emorragica</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali - vasculopatia trombotica fetale</li> <li>• Intervillosite cronica</li> <li>• Corangioma di grosse dimensioni</li> </ul>
Trombofilia materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Ematoma retroplacentare - abruptio placentae</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali - vasculopatia trombotica fetale</li> </ul>
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candida: corionamniosite acuta con funisite periferica</li> <li>• Listeria: intervillosite acuta con ascessi intervillari</li> <li>• Escherichia coli: villite acuta</li> <li>• Streptococco gruppo B: villite acuta</li> <li>• Gruppo TORCH: placentite cronica</li> <li>• Parvovirus B19: infezioni placentari senza infiammazione; edema e immaturità villare</li> <li>• HIV: infezioni placentari senza infiammazione</li> <li>• Epatiti: infezioni placentari senza infiammazione</li> </ul>

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Gilbert-Barnes E. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Second Edition. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007.
2. Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of fetal and perinatal pathology. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991.
3. Breeze AC, Gallagher FA, Lomas DJ, Smith GC, Lees CC; for the Cambridge Post-Mortem MRI Study Group. Postmortem fetal organ volumetry using magnetic resonance imaging and comparison to organ weights at conventional autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 31: 187-93.
4. Breeze AC, Jessop FA, Whitehead AL, Set PA, Berman L, Hackett GA, Lees CC; for the Cambridge Post-Mortem MRI Study Group. Feasibility of percutaneous organ biopsy as part of a minimally invasive perinatal autopsy. *Virchows Arch* 2008; 452: 201-7.
5. Antonsson P, Sundberg A, Kublickas M, Pilo C, Ghazi S, Westgren M, Papadogiannakis N. Correlation between ultrasound and autopsy findings after 2(nd) trimester terminations of pregnancy. *J Perinat Med* 2008; 36: 59-69.
6. Cohen MC, Paley MN, Griffiths PD, Whitby EH. Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal postmortem. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 1-9.
7. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113-7.
8. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74: 901-10.
9. Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007; 91: 311-7.
10. Somaschini M, Noguee LM, Sassi I, Danhaive O, Presi S, Boldrini R, Montrasio C, Ferrari M, Wert SE, Carrera P. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J Pediatr* 2007; 150: 649-53.
11. Toti P, De Felice C, Schürfeld K, Stumpo M, Bartolommei S, Lombardi A, Petraglia E, Buonocore G. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in the ischemic neonatal human brain. An autopsy study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2001; 33: 245-9.
12. Tomimoto H, Shibata M, Ihara M, Akiguchi I, Ohtani R, Budka H. A comparative study on the expression of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase during cerebral ischemia in humans. *Acta Neuropathol* 2002; 104: 601-7.
13. Baiden-Amisssah K, Joashi U, Blumberg R, Mehmet H, Edwards AD, Cox PM. Expression of amyloid precursor protein (beta-APP) in the neonatal brain following hypoxic ischaemic injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 346-52.
14. Blumberg PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1995; 12: 565-72.
15. Kaur B, Ritty GN, Timperley WR. The possible role of hypoxia in the formation of axonal bulbs. *J Clin Pathol* 1999; 52: 203-9.
16. Oehmichen M, Meissner C, Schmidt V, Pedal I, Koenig HG, Saternus KS. Axonal injury – a diagnostic tool in forensic neuropathology? A review. *Forensic Sci Int* 1998; 95: 67-83.
17. Oehmichen M et al. Forensic neuropathology and neurology. Berlin: Springer-Verlag 2006.
18. Ikematsu K, Tsuda R, Kondo H, Ozawa K, Ogawa S, Nakasono I. The expression of '150-kDa oxygen regulated protein (ORP-150)' in human brain and its relationship with duration time until death. *Leg Med (Tokyo)* 2004; 6: 97-101.
19. Kitano H, Nishimura H, Tachibana H, Yoshikawa H, Matsuyama T. ORP150 ameliorates ischemia/reperfusion injury from middle cerebral artery occlusion in mouse brain. *Brain Res* 2004; 1015: 122-8.
20. Kitao Y, Ozawa K, Miyazaki M, Tamatani M, Kobayashi T, Yanagi H, Okabe M, Ikawa M, Yamashita T, Stern DM, Hori O, Ogawa S. Expression of the endoplasmic reticulum molecular chaperone (ORP150) rescues hippocampal neurons from glutamate toxicity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1439-50.
21. Bossenmeyer-Pouricé C, Lièvre V, Grogan S, Koziel V, Pillo T, Daval JL. Sequential expression patterns of apoptosis- and cell cycle-related proteins in neuronal response to severe or mild transient hypoxia. *Neuroscience* 2002; 114: 869-82.
22. Daval JL, Vert P. Apoptosis and neurogenesis after transient hypoxia in the developing rat brain. *Semin Perinatol* 2004; 28: 257-63.
23. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer DE. Handbook of pediatric autopsy pathology. Totowa, New Jersey: Humana Press 2005.
24. Beckwith JB. Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG. Proceedings of the Second International Conference on the cause of Sudden Infant Death in infants. Seattle: University of Washington Press 1970.
25. Willinger M et al. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.
26. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
27. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2007; 18: 1-6.
28. American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Placental

- pathology. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 3, 2004.
- 29.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the human placenta. Fifth Edition. New York: Springer Verlag, 2006.
- 30.** Fox H, Sebire NJ. Pathology of the placenta. Third Edition. Amsterdam: Saunders Elsevier, 2007.
- 31.** Boyd JD, Hamilton WJ. The human placenta. Cambridge: Heffer & Sons, 1970.
- 32.** Ramsey EM. The placenta. Human and animal. New York: Praeger, 1982.
- 33.** Torpin R. The human placenta. Springfield: Thomas, 1969.
- 34.** Bulfamante G, Avagliano L. Anatomia normale e patologica della placenta umana. In: Di Renzo GC. Ginecologia e ostetricia. Seconda edizione. Roma: Verduci Editore, 2008.



## 5.

*Anomalie della morfogenesi e cause genetiche*

GAETANO BULFAMANTE, GIOACCHINO SCARANO, DANTE BARONCIANI

Il tasso di anomalie della morfogenesi rilevate negli abortivi spontanei o legalmente indotti è nettamente superiore a quello riconosciuto nella natimortalità, anche se quest'ultimo è verosimilmente sottostimato per l'incostante utilizzo del riscontro diagnostico autoptico perinatale.

Le anomalie della morfogenesi possono presentarsi nell'ambito della natimortalità poiché non sono state riconosciute durante la gravidanza o perché, seppure note, non hanno portato alla decisione di interruzione della gravidanza. L'indagine ecografica anche di miglior livello è attualmente ben lontana dal riconoscere tutti i casi e le tipologie di malformazioni<sup>1</sup> e, per di più, in Italia le maglie dello screening ecografico in gravidanza sono ancora «larghe», particolarmente nelle aree non urbane e tra le categorie sociali meno abbienti e/o di basso livello culturale.

L'analisi condotta dalla SIEOG e pubblicata nel 2006 relativa a sei diversi studi ecografici internazionali<sup>2</sup> ha rilevato una sensibilità dello screening ecografico delle malformazioni fetali condotto nella parte intermedia della gravidanza (entro la 26<sup>+0</sup> settimana di gestazione) variabile tra il 37,8% e il 61,4% dei casi, sensibilità molto influenzata dall'apparato indagato e dalla tipologia della malformazione ricercata. Il riconoscimento di malformazioni del sistema nervoso centrale varia tra il 68,6% e il 92,1% dei casi, mentre quello delle malformazioni scheletriche si assesta tra il 18,2% e il 53% dei casi e quello delle malformazioni cardiache tra il 5,9% e il 38,8% (ma questo «buon» valore è riferito solo al riconoscimento delle malformazioni maggiori).

Il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 9 luglio 1999 (G.U. serie generale 170 del 22.7.1999), indicando l'obbligatorietà dell'autopsia per riscontro diagnostico in tutti i «nati morti», riconosce e sottolinea l'importanza dell'esatta definizione del numero e delle tipologie delle malformazioni (il termine utilizzato dalla legge è generico e va inteso come indicativo della complessità delle «anomalie della morfogenesi») nella natimortalità. Il raggiungimento di questo obiettivo appare oggi ancora più di rilievo, poiché la tendenza a includere nella natimortalità non solo i casi di decesso intrauterino avvenuti dopo il 180° giorno di gravidanza ma, secondo la proposta della WHO, tutti quelli coinvolgenti feti di peso superiore ai 500 grammi (peso mediamente raggiunto dal feto alla 24<sup>+0</sup> settimana di gestazione ma riscontrabile già alla 22<sup>+0</sup> settimana),<sup>3</sup> incrementerà l'incidenza delle anomalie della morfogenesi nella natimortalità.

Le anomalie della morfogenesi possono avere un ruolo eziopatogenetico nel decesso intrauterino del feto o essere, al contrario, fattori casualmente associati a questo evento.

Una malformazione vascolare endocranica può risultare fatale al momento del parto vaginale, una malformazione polmonare dislocante massivamente il mediastino può portare ad

arresto cardiaco o a quadri idropici fatali per il paziente, un feto affetto da sindrome di Edwards (conseguente a trisomia del cromosoma 18) può, invece, decedere a causa di un'infezione batterica materno-fetale. Risultano nuovamente cruciali, per la definizione gerarchica del ruolo svolto dalla patologia malformativa nel decesso, la diagnostica anatomo-patologica (riscontro diagnostico autoptico ed esame della placenta) e il confronto multidisciplinare (ricostruzione epicritica degli eventi e attività di audit).

Nei successivi paragrafi verranno focalizzati alcuni «punti critici» di questa diagnostica, che, inusuale per la maggioranza dei medici, finisce con il generare dubbi, paure e procedure improvvisate che complicano la già oggettiva difficoltà della materia.

### *Definizione delle anomalie della morfogenesi*

Sebbene la modificazione addominale prodotta dall'ascite marcata possa risultare «mostruosa», nessun medico incorrerebbe nell'errore di identificare questa condizione come una «malformazione». Al contrario, non è inconsueto imbattersi in casi di assenza di un segmento di arto da «distruzione» o di piede torto da «distorsione» o di idrope fetale grave definiti come «malformazioni».

Bisogna aver chiaro che non tutte le anomalie strutturali congenite che coinvolgono un organo o una parte corporea sono «malformazioni».

I termini «malformazione», «deformazione» e «distruzione» non sono sinonimi e queste condizioni vanno distinte nella diagnostica differenziale di ogni singolo caso, per fornire elementi utili alla corretta ricostruzione dell'eziopatogenesi del difetto.

*Malformazione* in senso generale è un'alterazione dell'embriogenesi che produce un difetto (congenito) strutturale di un organo o di una parte/regione del corpo, conseguente al fallimento del «progetto costitutivo» dello stesso. È, pertanto, il risultato di un processo di sviluppo intrinsecamente abnorme, conseguente all'alterata espressione di uno o più geni o ad anomalie strutturali o numeriche dei cromosomi o all'effetto di agenti ambientali (teratogeni chimici, fisici, infettivi, ecc.) capaci di agire sia sui geni che sulle proteine. Nella maggior parte dei casi le malformazioni si realizzano nelle prime otto settimane di sviluppo (dieci di amenorrea o «settimane di gestazione»). Quelle a genesi nel periodo blastogenetico (prime quattro settimane di sviluppo) sono generalmente più complesse e gravi e coinvolgono differenti parti dell'organismo in formazione. Quelle a genesi nel periodo organogenetico (quinta-ottava settimana di sviluppo) più frequentemente coinvolgono singole strutture.

Più precisamente questa entità nosologica andrebbe suddivisa in:

- *Difetto di campo di sviluppo* (DCS). I «campi di sviluppo» sono parti dell'embrione che reagiscono come un'unità in risposta a normali fattori induttivi o a fattori teratogeni o mutageni. I DCS sono caratterizzati dalla presenza di uno o più difetti di sviluppo, tra loro correlati in un organo o regione corporea, sviluppatasi contemporaneamente e derivanti da una stessa causa (ad esempio, complesso di Pierre Robin). Il difetto può coinvolgere un solo campo di sviluppo (difetto monotopico) o coinvolgere più campi ma tutti in un unico momento dello sviluppo dell'embrione (difetto politopico).
- *Malformazione*. Difetto strutturale primario risultante da un errore localizzato nella morfogenesi.
- *Sindrome malformativa*. Un insieme non casuale, ripetitivo e riconoscibile di malformazioni presumibilmente aventi la stessa eziologia (ad esempio, sindrome di Patau).

- *Associazione.* Un'associazione non casuale di difetti della morfogenesi attualmente non considerati «sindrome malformativa» o «sequenza malformativa» (ad esempio, associazione CHARGE). Attualmente si ritiene che molte «associazioni» siano DCS di tipo politopico.

Nella natimortalità il tasso di malformazioni maggiori riportato nelle diverse casistiche varia dal 4% al 26%, mentre quello delle sindromi malformative da difetti cromosomici varia dal 5% al 10%.<sup>4</sup>

- *Deformazione.* È definita dalla modificazione della struttura o della forma di una parte anatomica (organo o sua parte o regione corporea) precedentemente normoconformata (ad esempio, torcicollo congenito o artrogriposi).
- *Distruzione.* È un'anomalia della struttura o della forma causata da una noxa distruttiva estrinseca su (o interferente con) un concepito o un processo di sviluppo in origine normale (ad esempio, distruzioni da infezioni del gruppo TORCH, embriopatia da talidomide, distruzioni vascolari). Le noxe capaci di produrre distruzioni interagenti sulla morfogenesi di un embrione o di un feto sono molteplici e includono, ad esempio, radiazioni, ipertermia, farmaci teratogeni, patologie vascolari, briglie amniotiche. Possono interessare organi o parti d'organo, come regioni anatomiche complesse di differente estensione.
- *Displasia.* È caratterizzata dalla presenza di anomalia istogenetica (dell'organizzazione tissutale) a livello del tessuto connettivo, osseo, cutaneo o dei vasi ematici (ad esempio, neurofibromatosi o sindrome di Marfan).
- *Sequenza.* È definita da un insieme di anomalie (malformative e non malformative) derivate da una singolo difetto, considerato quello originante gli altri. Nella sequenza sono noti la causa (che è eterogenea), la patogenesi (che è uniforme) e il fenotipo (che è variabile). Un esempio tipico di sequenza è quella di Potter. Essa ha causa eterogenea, poiché può prendere origine da differenti tipi di malformazione (agenesia renale bilaterale o ostruzione uretrale) come da condizioni non malformative (perdita cronica di liquido amniotico), ha patogenesi unica (oligoidramnios) e fenotipo variabile (differenti effetti da compressione del feto, come alterazioni del viso, anomala postura delle mani e dei piedi e/o amios nodosum e/o ipoplasia polmonare).

### *Brutto o dismorfico? Una diagnostica tra impressioni soggettive e criteri scientifici*

La clinica pediatrica e la genetica clinica hanno dimostrato, ormai da decenni, che i soggetti affetti da sindromi malformative (particolarmente se mendeliane o da anomalia cromosomica) hanno facies e, talora, atteggiamenti corporali, se non patognomonic, almeno indicativi per l'orientamento diagnostico.

Recentemente la necessità di una diagnostica prenatale (sia ecografica che autoptica) sempre più precisa ha portato al tentativo di trasferire sul feto l'esperienza maturata sul neonato e sul bambino. Le difficoltà si sono dimostrate, tuttavia, di assoluto rilievo anche in mani particolarmente esperte, per diversi motivi.

Innanzitutto il quadro fenotipico prenatale e postnatale di molte sindromi malformative non è sovrapponibile e il know-how pediatrico non è direttamente trasferibile in ambito prenatale. Nel feto il limite tra caratteri somatici normali e patologici è spesso assai sfumato e inoltre il parto vaginale prematuro (soprattutto nel caso degli aborti legali correlati con difetti del-

la morfogenesi), la macerazione postmortale da ritenzione in utero o il ritardo nell'espletamento dell'autopsia incidono marcatamente sulle caratteristiche fenotipiche del paziente. In queste condizioni la forma e i diametri cranici e le caratteristiche del viso (soprattutto relativamente alle palpebre, al naso e ai padiglioni auricolari) possono essere significativamente alterati, come la postura delle mani e dei piedi o delle dita possono indurre a errori diagnostici. Il rilassamento postmortale, la macerazione cutanea e la redistribuzione da decubito dei liquidi corporei possono «cancellare» i dermatoglifi palmari e plantari o gli edemi cutanei localizzati o altre anomalie cutanee (discromie, ittiosi, teleangectasie, ecc.). Per ultimo, in Italia sono totalmente insufficienti i genetisti e gli anatomo-patologi con un valido livello di esperienza diagnostica nel settore delle anomalie della morfogenesi di feti abortiti o nati morti.

Il rischio diagnostico diventa pertanto elevato, e se il medico poco esperto può commettere grossolani errori (ritenendo «dismorfico» un feto normoconformato ma macerato o viceversa), quello esperto può scivolare sui «virtuosismi» che possono cogliere gli esperti con «ansia da prestazione»: il criterio soggettivo e la fiducia in se stessi finiscono con l'adombrare la regola, valida per tutti, della necessità dell'oggettività del rilievo scientifico-diagnostico.

Il giudizio di «feto dismorfico» deve essere oggettivizzato quanto più possibile, non basandosi su sensazioni personali ma riconoscendo specifiche malformazioni minori<sup>5-7</sup> (tabella 5.1), utilizzando normogrammi relativi alle caratteristiche del viso e del cranio (come distanza tra i canti oculari e dimensioni della fontanella cranica anteriore) e utilizzando terminologie diagnostiche chiare e condivise a livello internazionale. Nei referti diagnostici devono essere banditi i termini troppo generici perché creano confusione e non sono utili all'inquadramento diagnostico del caso (i termini «naso con struttura anomala» o «naso dismorfico» andrebbero, ad esempio, sostituiti con «ipoplasia della componente ossea della piramide nasale, associata a pinne nasali larghe e coane antiverse»).

### *Livelli diagnostici: equilibrio tra deontologia e responsabilità medico-legali*

Le anomalie morfogenetiche possono ripetersi nelle gravidanze di una stessa coppia e in quelle dei loro familiari, e pertanto la loro corretta identificazione assume un valore di rilievo. La sensibilità sociale riguardo al diritto alla salute e a livelli di cura e di assistenza almeno sufficienti e omogenei sul territorio nazionale è nettamente aumentata rispetto all'immediato passato e il settore ostetrico non differisce dagli altri.

Pertanto il diritto di partorire un feto vivo o morto in utero vicino ai propri parenti e al proprio luogo di residenza è ancora largamente condiviso e, comunque, non è infrequente che il parto di un feto morto in utero non sia rimandabile o trasferibile a una struttura di maggior livello di competenza. Ne deriva che ogni punto nascita in Italia e ogni relativa unità di anatomia patologica possono occasionalmente essere esposti a questa diagnostica, che è per lo più impegnativa anche per chi la tratta frequentemente.

A rendere ancora più complessa la problematica diagnostica della natimortalità, soprattutto quando associata ad anomalie della morfogenesi, è l'obiettivo stesso degli accertamenti da eseguirsi dopo il parto. L'autopsia, l'esame della placenta, l'esame radiologico dello scheletro, l'eventuale RMN, le valutazioni genetiche e citogenetiche e quant'altro non sono mirate a «chiudere» la storia del paziente ma hanno un prevalente aspetto prospettico. Servono a dare informazioni sui futuri rischi riproduttivi ai genitori del feto deceduto e ai loro familiari. Questa è la profonda differenza tra l'esame autoptico per riscontro diagnostico eseguito su un adul-

Tabella 5.1

**Anomalie minori****Corpo**

- Diastasi dei muscoli retti addominali
- Ernia ombelicale
- Fossetta sacrale accentuata
- Ipospadi di grado lieve

**Scheletro**

- Cubito valgo
- Sterno prominente
- Sterno infossato
- Torace «a scudo»
- Valgismo dei ginocchi
- Varismo dei ginocchi
- Ginocchi incurvati

**Cute**

- Capezzolo a localizzazione atipica
- Capezzolo sovranumerario (capezzolo accessorio)
- Emangioma (in sedi diverse dalla faccia e dal collo)
- Macchia caffelatte
- Macchia depigmentata
- Macchia mongoloide (soggetto di razza bianca)
- Nevi pigmentati

**Testa***Generali*

- Anomalie dello scalpo o dell'impianto dei capelli
- Fontanella sovranumeraria
- Occipite piatto
- Sperone osseo occipitale

*Naso*

- Narici piccole
- Incisure delle pinne nasali
- Narici antverse

*Occhi*

- Coloboma
- Dystopia canthorum
- Epicanto (plica epicantica)
- Epicanto inverso
- Fissure palpebrali corte
- Ipotelorismo lieve
- Ipertelorismo lieve
- Ptosi palpebrale lieve
- Rima palpebrale mongoloide
- Rima palpebrale antimongoloide

*Orecchie*

- Dimensioni asimmetriche
- Escrescenze cutanee preauricolari (auricular tag)
- Forma rudimentale
- Impianto con asse angolato posteriormente
- Ipoplasia del meato uditivo esterno
- Lobulo doppio
- Orecchie piccole
- Orecchie prominenti («a sventola»)
- Perdita della piega dell'elice (elice piatto)
- Fossetta preauricolare (auricular pit)
- Trago assente

*Regione orale*

- Denti malformati (cuspidi accessorie o altro)
- Fissurazione labiale incompleta
- Frenulo corto
- Ipoplasia «borderline» della mandibola
- Ipoplasia dello smalto dentale
- Ugola bifida

**Collo**

- Collo palmato, di grado moderato (pterigium bilaterale di grado moderato)
- Cute sovrabbondante e lassa della loggia posteriore del collo
- Fistola di residuo di arco branchiale

**Mani**

- Clinodattilia (del 5° dito)
- Dermatoglifi anomali
- Dita corte
- Duplicazione dell'unghia del pollice
- Plica palmare singola
- Polidattilia (rudimentale)
- Unghie iperconvesse
- Unghie ipoplasiche (piccole e infossate)

**Piedi**

- Alluce corto
- Calcagno prominente
- Dita retroposte (4° o 5° dito)
- Incremento della distanza tra il 1° e il 2° dito (anomala spaziatura)
- Sindattilia (anche parziale, tra il 2° e il 3° dito)
- Unghie ispessite

to e quello eseguito su un caso di decesso perinatale. Nel primo caso l'indagine mira a ricostruire a posteriori la storia «medica» del paziente, fatta di malattie, stili di vita, condizioni di lavoro, ed eventualmente a rispondere a specifici quesiti clinici. I principali valori di questa autopsia sono epidemiologici, culturali, gestionali, nel complesso, quindi, prevalentemente «sociali». Tutti questi valori sussistono nell'autopsia e nelle indagini correlate eseguite sui soggetti deceduti in ambito perinatale, ma in questi casi si somma un ulteriore, importantissimo valore: quello diagnostico-predittivo, un valore che normalmente è considerato tipico della diagnostica anatomo-patologica condotta sul paziente vivo («surgical pathology» e «citologia diagnostica»). Le principali domande dei genitori dopo un decesso perinatale sono sempre due: «perché è successo?» e «accadrà ancora?».

L'adeguata risposta a queste domande coinvolge la deontologia stessa dell'intervento medico ma, inevitabilmente, innesca problematiche medico-legali, particolarmente quando il riconoscimento di un'anomalia della morfogenesi a rischio di ripetizione superiore a quello normale di popolazione incide sulle decisioni riproduttive della coppia.

I quesiti, allora, diventano: «Quale deve essere il livello di diagnosi erogata?», «Quali le procedure che garantiscano al meglio i genitori e i medici?», «Quali le terminologie diagnostiche nel referto medico, che senza essere elusive non inducano false certezze o aspettative nei genitori?».

La discussione approfondita di questi quesiti travalicherebbe le finalità del presente capitolo. Di seguito sono riportate alcune brevi note che si ritengono utili per una discussione che ci auguriamo divenga sempre più ampia e approfondita.

### **Livelli diagnostici**

La disseminazione dei casi sul territorio nazionale è attualmente incompatibile con livelli diagnostici omogenei e ottimali, per l'elevata specializzazione e la necessità di attrezzature necessarie per la sua realizzazione. L'anatomo-patologo e l'équipe medica che devono gestire localmente il caso non possono essere chiamati all'obbligo di una diagnosi completa (definitiva), intendendo questa come la definizione epicritica dell'eziopatogenesi del decesso o, in presenza di anomalie della morfogenesi, al riconoscimento di specifiche sindromi, associazioni, displasie o sequenze.

L'équipe periferica deve impegnarsi a svolgere le analisi anatomo-patologiche e quelle correlate secondo protocolli standardizzati e a pervenire in tempi ragionevoli (la fissazione e processazione del sistema nervoso centrale per l'esame anatomo-patologico dura circa un mese e la tempistica dell'esame istologico deve considerare le caratteristiche organizzative e i carichi diagnostici complessivi delle singole strutture) alla definizione delle singole patologie presenti nel feto e nella placenta (emorragie, infarti, focolai flogistici e infettivi, versamenti nelle cavità sierose, singole malformazioni maggiori e minori, ecc.). Deve inoltre rendere disponibile il materiale raccolto e/o allestito per eventuali approfondimenti diagnostici effettuati da centri specialistici di riferimento o richiesti nell'ambito delle procedure di audit.

Va considerato un comportamento inaccettabile quello di lasciare giacere il caso per mesi senza alcuna progressione nel processo diagnostico o pervenire alla chiusura dello stesso con un referto di tipo generico o fuorviante o basato sulla descrizione delle caratteristiche auxometriche del feto.

Il paziente e la sua famiglia hanno il diritto alla diagnosi, basata, come in ogni altro settore della medicina, sui livelli della «media comune» del sapere. Questa, nel caso della patologia feto-placentare, è, a nostro avviso, riferita al riconoscimento delle singole patologie non malformative d'organo e della generica presenza di quadri malformativi a carico di singoli orga-

ni o segmenti corporei. Ottenuti questi livelli diagnostici «di base», i genitori del feto hanno diritto di ottenere anche il miglior livello diagnostico possibile, ma devono essere coscienti che:

- poiché hanno liberamente deciso di partorire in un centro periferico, queste ulteriori indagini saranno differite e richiederanno tempi aggiuntivi, talora di rilievo;
- l'esecuzione di ulteriori indagini non potrà avvenire in alcuni casi «automaticamente» ma richiederà un loro consenso informato ed eventualmente l'esecuzione su loro stessi di alcune indagini mediche;
- non può esservi alcuna certezza nel «buon esito» delle successive indagini (sicuro accertamento dell'eziopatogenesi del decesso e/o esatta definizione del rischio riproduttivo della coppia sulla base della certa identificazione dell'anomalia della morfogenesi rilevata), poiché le attuali conoscenze in patologia prenatale sono limitate e molte patologie congenite presentano quadri aspecifici e/o mal riconoscibili.

### **Procedure di garanzia**

Ogni centro (unità di «punto nascita» e unità «anatomo-patologica») deve applicare procedure definite e dichiarate ed entrare in una «rete» diagnostica.

Le procedure devono essere realisticamente applicabili dal singolo centro e devono, pertanto, corrispondere al livello di appartenenza dello stesso (definibile sulla base del numero di parti eseguiti annualmente e sulla tipologia di gravidanze monitorate).

La logica delle procedure non è basata sul tentativo di portare ogni centro alla corretta diagnosi finale di tutti i casi, ma di realizzare:

1. la corretta documentazione del caso;
2. l'adeguata raccolta dei campioni utili alla diagnosi;
3. l'esatto svolgimento delle procedure autoptiche e di campionamento degli organi.

I centri devono identificare una rete di «consulenti» e di «laboratori di riferimento» ove non siano in grado di erogare direttamente talune indagini o completi livelli diagnostici. Possibilmente dovrebbero aderire a reti locali (almeno regionali) capaci di garantire entrambi questi livelli di operatività, nonché protocolli operativi comuni.

Particolarmente importante risulta, nell'ambito della diagnostica prenatale, l'identificazione di laboratori di sicuro affidamento per lo svolgimento di indagini di patologia molecolare, citogenetiche o biochimiche. Attualmente le competenze risultano molto frammentate sul territorio e talora appaiono poco verificabili le attribuzioni su cui si basa l'«affidabilità» del laboratorio (criterio che, a nostro avviso, non può essere quello dell'«assenza di alternative»). La definizione di una rete regionale potrebbe facilitare l'identificazione di validi centri di riferimento, testati sulla base di verificati criteri di efficienza, economicità e «chiara fama» scientifico-diagnostica.

Queste norme rappresentano una garanzia sia per gli operatori sanitari (che non hanno l'obbligo di essere esperti al massimo livello in tutto, e tanto meno in cose che vedono solo occasionalmente, ma che non devono, con il loro operato, limitare o impedire il diritto del paziente al miglior livello diagnostico possibile), che per i genitori del feto e i loro familiari (che pur annullando o minimizzando le necessità di spostamento dalla loro zona di residenza, possono disporre di livelli diagnostici di alto livello).

## Terminologie diagnostiche nel referto medico

La diagnosi anatomico-patologica nel settore delle anomalie della morfogenesi difficilmente può giungere a una diagnosi di certezza senza l'ausilio di indagini accessorie (radiologiche, citogenetiche, di patologia molecolare).

Le singole malformazioni, anche le più rare, possono essere correttamente riconosciute ma, nel feto, la corretta identificazione delle sindromi malformative o delle displasie è talora impossibile e, comunque, non può considerarsi definitiva senza dati citogenetici o biomolecolari.

Purtroppo la definizione del cariotipo condotta su tessuti fetali autoptici (incluso il sangue del cordone ombelicale prelevato al momento del parto) spesso fallisce, perché per l'indagine citogenetica servono cellule vive e non inquinate da elevate cariche di microrganismi. Nel campo delle patologie correlate ad alterazioni di singoli geni i problemi non sono minori. La fissazione dei tessuti in formalina per più di 12-24 ore rischia di danneggiare irrimediabilmente il DNA e non sempre si dispone di tessuti congelati. Inoltre attualmente è impensabile cercare nel DNA di un soggetto tutte le mutazioni correlate con patologie malformative e congenite (è indispensabile restringere il campo sulla base dei dati anatomico-patologici) e, al contrario, non sono note le alterazioni geniche correlate con molte anomalie della morfogenesi.

Nei feti con sospetto di sindromi malformative o di displasie non associate al dato di cariotipo patologico o a quello di alterazione genica nota o a quello anamnestico di presenza nella famiglia di una sindrome nota coincidente con il quadro morfologico attualmente rilevato, appare prudente, e corretto, utilizzare nel referto anatomico-patologico autoptico formule indicative ma non conclusive, come: «Quadro morfologico sospetto per...» o «altamente suggestivo per...».

Nel referto va chiaramente indicato se si ritenga utile l'espletamento di ulteriori indagini, se queste sono già state attivate presso laboratori di riferimento, se si sono utilizzati consulenti esterni per la diagnostica. Il referto diagnostico dei casi con sospetto di sindromi malformative o di displasie dovrebbe sempre contenere l'indicazione all'espletamento di una valutazione di genetica medica, al fine di valutare l'albero genealogico e il rischio riproduttivo della coppia.

Un particolare aspetto della refertazione diagnostica autoptica fetale è costituito dai casi in cui il riscontro diagnostico non abbia evidenziato i quadri malformativi o patologici riconosciuti dall'esame ecografico intrauterino o non confermi dati citogenetico o genetici.

Pur senza nulla concedere alla copertura di eventuali errori commessi da altri professionisti, l'anatomico-patologo deve porre molta attenzione a non formulare un referto diagnostico che possa indurre all'ipotesi di sua imperizia (non è stato capace di rilevare la patologia), imprudenza (non ha valutato le possibili ricadute sui genitori e sui colleghi di una formulazione diagnostica capace di indurre errate interpretazioni per sua cripticità o incompletezza) o negligenza (ha dimostrato disinteresse al caso non preoccupandosi di approfondire le proprie indagini, colloquiando con il clinico o consultando persone più esperte). I casi di discrepanza diagnostica anatomico-clinica vanno discussi e motivati nel referto, indicando se si ritiene possibile che le modificazioni postmortalità a carico del feto abbiano potuto rendere la patologia non più rilevabile o se il tipo di anomalia non sia oggettivamente dimostrabile dall'indagine autoptica (piccolissimi difetti dei setti cardiaci, i rigurgiti valvolari o le stenosi vascolari sono ben dimostrabili con la tecnica ultrasonografica del color Doppler, ma risultano quasi sempre invisibili per l'anatomico-patologo, particolarmente se al momento dell'esecuzione dell'autopsia non era già a conoscenza della problematica). Allo stesso modo devono essere commentati i casi in cui il fenotipo del feto appare «normale» pur essendo questo portatore di anomalia cariotipica o genetica. La trisomia del cromosoma 21, particolarmente nei feti di età gestazionale inferiore ai 180 giorni di gravidanza, può essere compatibile con una facies e un fenoti-

po «senza alterazioni di rilievo» e, in mani non particolarmente esperte, le malformazioni degli organi interni possono sfuggire se prima dell'indagine autoptica non vi è stato un colloquio con l'ecografista. Inoltre una delle più importanti alterazioni della morfogenesi nella sindrome di Down, l'incompleta migrazione neuronale con conseguente difettivo processo di corticizzazione cerebrale, è difficilmente valutabile prima delle 28-30 settimane di gestazione, poiché il normale processo di migrazione glio-neuronale dall'area della matrice germinale alla corteccia non è ancora completato. Un'altra possibile causa di apparente discrepanza tra dato anatomico-patologico e citogenetica/genetica sono le sindromi a pattern fenotipico variabile (anche in età pediatrica il fenotipo della malattia può essere molto sfumato) o quelle a fenotipo evolutivo nel tempo (diverse sindromi malformative e displasie scheletriche possono manifestare il loro pattern diagnostico solo in epoca pediatrica, talora avanzata). Non basta (anzi è pericoloso e sbagliato) scrivere in questi casi «feto normoconformato» o «feto senza alterazioni di rilievo»; appare doveroso scrivere, ad esempio, «feto senza alterazioni di rilievo. L'assenza di malformazioni minori o maggiori evidenziabili all'esame autoptico non appare tuttavia incompatibile con i dati delle indagini prenatali, poiché...».

### *Tipologia e algoritmo delle indagini post-partum sul «nato morto»*

Potenzialmente ogni feto «nato morto» può essere affetto da anomalie della morfogenesi, sia isolate che sindromiche. Se il dato è noto o sospettato sulla base di precedenti indagini, ci si dovrà preoccupare di definire il pattern completo delle alterazioni e provvedere a completare le indagini utili alla diagnostica finale. Se non esistono dati o anche se precedenti indagini ecografiche o citogenetiche non hanno rilevato anomalie di questo tipo, l'anatomico-patologo non dovrà escludere questa possibilità fino a quando non l'avrà adeguatamente verificata.

Il punto delicato delle procedure è rappresentato dal fatto che molte delle indagini da attivarsi in presenza di anomalie della morfogenesi sono impegnative e costose; è quindi bene riservarle ai casi che ne necessitano.

L'anatomico-patologo dovrà quindi cercare già al momento dell'esame esterno del cadavere eventuali malformazioni minori che pongano il sospetto di alterazioni più gravi e che lo guidino nella ricerca di anomalie a carico degli organi interni e giustifichino, ad esempio, un esame radiologico dello scheletro più approfondito o un'indagine di RMN o prelievi tessutali per indagini di genetica o citogenetica molecolare (vedi capitolo 2, relativo al protocollo diagnostico).

### **L'autopsia**

Nonostante i limiti precedentemente indicati, ancora oggi l'autopsia per riscontro diagnostico rimane lo strumento migliore per l'individuazione delle patologie feto-placentari, comprese le anomalie della morfogenesi. Il riscontro diagnostico autoptico va quindi eseguito con metodo e attenzione, anche per la sua caratteristica di «accertamento unico e irripetibile». È, pertanto, un'occasione che non va persa e che deve essere sfruttata al meglio.

Le sue modalità operative e i protocolli di riferimento sono riportati nella sezione on-line ([www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)) di questo manuale. Ora vogliamo solo focalizzare alcuni aspetti generali di questa indagine che, se non compresi, possono vanificare molte opportunità.

L'esame esterno del cadavere è una parte intrinseca dell'esame autoptico, da sempre. Appaiono, pertanto, quanto meno oziosi i tentativi condotti da alcuni genetisti di differenziare questa fase dell'esame del feto dall'indagine degli organi interni e dall'indagine istologica, indagini che sarebbero identificate come l'«autopsia vera e propria».

Il problema non è la contesa di settori di intervento tra differenti figure specialistiche ma l'oggettiva scarsità in Italia di medici «dismorfologi» (siano essi anatomo-patologi, genetisti o pediatri). Il contenzioso su «chi fa che cosa» è inutile e dannoso; il problema è far sì che «quanto va fatto sia fatto», sempre (cioè di giorno e di notte, poiché il parto spesso non è programmabile). Ne deriva che in ogni punto nascita va definita la procedura più semplice e più realizzabile, che permetta di effettuare quanto richiesto dalle procedure presentate nel presente capitolo, anche perché sarà rarissimo disporre di un medico veramente esperto in dismorfologia. Le prime fotografie e i primi rilievi li farà il personale presente al momento del parto, indipendentemente dal suo profilo specialistico, nell'interesse prevalente della diagnostica e del paziente.

Ogni autopsia, atto clinico in sé e non indagine di laboratorio, inizia con l'acquisizione da parte dell'anatomo-patologo delle informazioni relative alla gravidanza. Segue l'indagine esterna del cadavere e la documentazione fotografica delle caratteristiche rilevate. Si passa poi all'indagine delle cavità corporee (tutte) e degli organi contenuti (tutti), al campionamento degli stessi, e all'indagine istologica.

L'autopsia fetoneonatale conseguente a morte spontanea (autopsia perinatale per riscontro diagnostico) deve sempre prevedere la possibilità che il paziente possa essere portatore di un'anomalia della morfogenesi, anche quando non vi siano precedenti evidenze ecografiche di questo o dati citogenetici/genetici/anamnestici che supportino questa ipotesi.

Il rischio in questa diagnostica è di applicare cliché che identificano le «malformazioni» come una problematica dell'abortività. Troppo spesso l'attenzione medica di fronte a un «nato morto» si focalizza sulla ricerca di eziopatogenesi materne o placentari o fetali «non malformative» (come scompenso cardiaco, infezioni, difetti di crescita), scotomizzando la possibilità di presenza di anomalie della morfogenesi e il ruolo che queste possono avere nella natimortalità.

L'utilizzo di protocolli procedurali minimizza la possibilità di errori che inficino definitivamente le possibilità diagnostiche, impedendo anche la realizzazione di consulti diagnostici successivi. La condivisione, all'interno di una rete diagnostico-assistenziale sul territorio (possibilmente a livello regionale), di protocolli e di «centri esperti» per l'espletamento di consulti diagnostici o di indagini di laboratorio sofisticate rappresenta anche una garanzia di qualità e una modalità corretta di «condivisione del rischio», che in questa tipologia di patologia è elevato.

Ogni autopsia per riscontro diagnostico che abbia identificato o sospettato la presenza di anomalie della morfogenesi, prima di accedere alla fase di audit, dovrebbe prevedere una discussione del caso tra l'anatomo-patologo e il genetista medico, o in sede locale o nel contesto gerarchico della rete diagnostico-assistenziale di riferimento.

Questa fase è cruciale per preparare adeguatamente e ottimizzare l'incontro con i genitori che dovrebbe concludere l'iter diagnostico di ogni «morte perinatale», focalizzato a spiegare loro l'eziopatogenesi di quanto accaduto e il rischio riproduttivo futuro.

Per quanto riguarda l'applicazione del protocollo diagnostico e la compilazione della cartella clinica (vedi capitoli 2 e 3) è opportuno specificare la tempistica delle indagini:

#### *Al momento dell'arrivo della placenta in anatomia patologica*

1. Congelamento in azoto liquido e conservazione alla temperatura di almeno  $-40^{\circ}\text{C}$  di un frammento di cordone ombelicale della lunghezza di almeno 1 cm (solo se non eseguito prelievo di sangue dal cordone ombelicale, quando evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – a causa non definita o associati a cariotipo diploide; prelievo possibile solamente su materiale non fissato; da effettuare entro 12 ore dal parto o entro alcuni giorni se la placenta è stata mantenuta in frigorifero a  $4-6^{\circ}\text{C}$ ).
2. Congelamento in azoto liquido e conservazione alla temperatura di almeno  $-40^{\circ}\text{C}$  di mul-

tipi frammenti di cotiledoni placentari (solo nel sospetto di disomia uniparentale o di mosaicismo cariotipico confinato alla placenta; da effettuare entro 12 ore dal parto o entro alcuni giorni se la placenta è stata mantenuta in frigorifero a 4-6 °C).

3. Esame macroscopico e istologico completo della placenta (sempre, secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza).

#### *Fase dell'autopsia per riscontro diagnostico*

1. Esame radiologico dello scheletro (standard: possibilmente sempre; approfondito: solo se evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – prima della dissezione del cadavere).
2. Fotografie standard e particolareggiate del feto (sempre; secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico/assistenziale di afferenza; prima e durante la dissezione del cadavere).
3. Valutazioni auxometriche del feto, accurato esame esterno e interno del cadavere e di tutti i visceri (compreso il sistema nervoso centrale), campionamento di tutti i visceri e le strutture anatomiche ritenute di ulteriore interesse, esame istologico dei campioni (sempre; secondo procedura standardizzata e, possibilmente, condivisa con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza; il prima possibile dopo il parto).
4. Prelievo di derma cutaneo o sangue intracardiaco per indagini genetiche o citogenetiche (solo se non eseguiti prelievi o di sangue dal cordone ombelicale o di cordone ombelicale, quando evidenziati o noti «dimorfismi» o altre anomalie della morfogenesi – minori o maggiori – a causa non definita o associati a cariotipo diploide; prelievo possibile solamente su materiale non fissato; prelievo inutile ai fini citogenetici dopo 48 ore dal parto anche se il feto è stato mantenuto in frigorifero a 4-6 °C; per diagnostica genetica sul DNA è possibile «tentare» il prelievo anche dopo alcuni giorni dal parto).
5. Diagnosi e refertazione (sempre, anche solo parziale e/o di sospetto se nell'impossibilità di disporre di dati citogenetici o genetici o biochimici indispensabili; secondo nomenclatore delle patologie riconosciuto e, possibilmente, condiviso con la rete diagnostico-assistenziale di afferenza; possibilmente entro due mesi dal parto).

### **Documentazione fotografica**

La documentazione fotografica degli aspetti esterni del cadavere e di quelli interni deve essere considerata una fase cruciale dell'autopsia per riscontro diagnostico. Essa è indispensabile, indipendentemente dal livello di esperienza dell'anatomo-patologo, poiché, essendo l'autopsia un atto «unico e irripetibile», rappresenta l'unica forma oggettiva di conservazione nel tempo degli aspetti morfologici macroscopici del feto. Ha valore medico-legale, di garanzia procedurale nell'ambito dei «sistemi di qualità» e permette la rivalutazione «dismorfologica» nel tempo, quando pertanto si sono raccolte molte più informazioni di quanto sia possibile fare al tavolo anatomico. Appare, inoltre, indispensabile per garantire la fattibilità di un consulto diagnostico, quando il personale medico coinvolto nella diagnostica non abbia specifiche competenze in campo «dismorfologico». L'effettuazione della fotografia per tutti i feti permette, nell'esperienza del Wisconsin Stillbirth Service Program,<sup>8</sup> di evidenziare anomalie in circa un terzo dei feti e risulta importante ai fini diagnostici nel 5% dei casi.

La documentazione fotografica andrebbe eseguita in due momenti: subito dopo il parto (immagini standard; vedi sezione on-line di questo manuale, [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)) e al momento dell'autopsia per riscontro diagnostico (immagini standard e immagini particolareggiate; vedi sezione on-line di questo manuale, [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)). Questa ripetizione ha precise ragioni: i

colori e determinate caratteristiche esterne del cadavere si modificano nel tempo e, spesso, l'esecuzione dell'autopsia viene differita di molte ore se non di giorni. In molte regioni italiane, inoltre, i feti possono pervenire ai servizi di anatomia patologica immersi in liquido di fissazione (per lo più formalina). Tutti questi elementi (rilassamento dei tessuti cutaneo-muscolari, redistribuzione posturale dei liquidi corporei, deformazioni ed edemi facciali derivanti dal parto vaginale, stiramento dei tessuti molli del viso da fissazione, ecc.) possono produrre «falsi positivi» e «falsi negativi» dimorfologici. È quindi importante poter confrontare l'aspetto che il feto presentava subito dopo la nascita con quello rilevato al momento del riscontro diagnostico per non incorrere in grossolani errori.

### **Indagine radiologica dello scheletro**

Questa indagine andrebbe sempre eseguita sui «nati morti», anche in assenza di sospetti di anomalie della morfogenesi, poiché è utile per la definizione della maturazione raggiunta dal feto al momento del decesso (dato di rilievo non indifferente nei casi di prolungata ritenzione intrauterina o di epoca gestazionale al parto) e per la valutazione di eventuali traumatismi perinatali da parto distocico (distocia di spalla, applicazione di forcipe, ecc.). Va considerata comunque irrinunciabile in presenza di validi elementi di sospetto o nella certezza di anomalie della morfogenesi, anche se questa indagine talora non è semplice da ottenere (per complessità organizzative di attuazione e per questioni di costo e di attribuzione di centro di costo). In un'ottica «strettamente» focalizzata sulle anomalie della morfogenesi è lecito porre in dubbio il reale contributo diagnostico dei segni radiologici ricercati in tutti i casi di «natimortalità». <sup>9</sup> Sebbene sia difficile valutare in modo appropriato sensibilità e specificità dell'esame, si può stimare che, in una popolazione non selezionata, l'effettuazione della radiografia comporti l'acquisizione di informazioni rilevanti, ai fini della diagnosi, in circa il 10% dei casi e risultati di fondamentale importanza nello 0,9%. <sup>10</sup> Se si opera una politica selettiva, effettuando l'esame solo nel caso di segni «dimorfologici», si può ridurre il numero di esami (a circa il 12% dei nati morti) mentre aumenta il peso del contributo alla diagnosi (circa nel 40% dei casi). <sup>11</sup> Va peraltro considerato che questa indagine andrebbe comunque eseguita nei casi in cui non sia possibile effettuare un'autopsia per riscontro diagnostico e quando i medici a cui è affidata la diagnostica del caso non si ritengano sicuri dei propri livelli diagnostici e sappiano di voler richiedere una successiva consulenza diagnostica. Per suggerimenti sulle modalità di esecuzione dei radiogrammi scheletrici sul feto e sui criteri interpretativi dei quadri rilevati si rimanda alla sezione on-line del manuale ([www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it)).

### *Le anomalie genetiche e citogenetiche*

Un'eziologia genetica è alla base di una discreta proporzione di nati morti.

Una definizione precisa da un punto di vista quantitativo è ancor oggi pressoché impossibile a causa di diversi fattori:

- l'esistenza di una malattia genetica o di un difetto congenito non rappresenta di per sé la prova di un nesso causale con la natimortalità;
- è ancora molto modesta la percentuale di casi di nati morti per i quali è possibile percorrere l'intero iter diagnostico necessario. Lo stesso studio del cariotipo in un elevato numero di casi (fino al 50%) non produce un risultato a causa del fallimento delle colture cellulari;

- è verosimile che questo comporti una sottostima delle anomalie cromosomiche nei nati morti, identificata soltanto in circa il 6-12% dei casi.

Ulteriori difficoltà nel definire il peso delle malattie genetiche e dei difetti congeniti, nell'analisi delle cause di natimortalità, sono da ascrivere a:

- la diversa definizione, in ambito internazionale, del nato morto (rispetto all'aborto spontaneo);
- il ruolo assunto dall'interruzione volontaria di gravidanza. A tal proposito è necessario sottolineare che, grazie ai progressi registrati nel campo dell'indagine ecografica, l'interruzione volontaria di gravidanza può avvenire molto prima dell'evento morte.

### Anomalie cromosomiche

A fronte della presenza di un'anomalia cromosomica nel 6‰ dei nati vivi (2‰ riarrangiamenti cromosomici bilanciati, 2,5‰ anomalie cromosomiche e 1,5‰ anomalie autosomiche clinicamente significative), la prevalenza di un'*anomalia cromosomica* in caso di nato morto è pari al 6-12%.<sup>12</sup> Le anomalie più frequenti, a differenza di quanto osservato nel caso delle perdite fetali precoci in cui si rileva una elevata percentuale di aneuploidie, sono rappresentate, come nel periodo neonatale, dalle trisomie. Secondo i dati del programma di sorveglianza sviluppato nel Wisconsin<sup>13</sup> (pubblicati nel 1994), la trisomia 21 costituisce il 23% delle diagnosi, la trisomia 18 il 21% e la trisomia 13 l'8%. Secondo lo stesso studio il 23% delle anomalie è rappresentato dalla monosomia del cromosoma X, mentre le traslocazioni non bilanciate, le delezioni e i cromosomi marker avrebbero nel complesso una frequenza inferiore all'1%. Uno studio<sup>14</sup> relativo alle donne che continuano la gravidanza dopo una diagnosi prenatale di trisomia 18 o 21 evidenzia che le perdite fetali rappresentano il 32,1% nel caso della trisomia 18 (a una media di età gestazionale di  $32,1 \pm 1,2$  settimane) e del 10,2% nel caso di trisomia 21 (e.g. media di  $28,9 \pm 1,3$  settimane). Circa un terzo (37,1%) delle perdite fetali per trisomia 21 si verifica prima delle 24 settimane, mentre ciò si verifica solo nel 14,8% dei casi di trisomia 18.

È opportuno riportare come contributo significativo anche i dati relativi a un programma di sorveglianza italiano dei difetti congeniti. Il Registro campano dei difetti congeniti sorveglia in media circa 60.000 nati all'anno e, oltre a raccogliere informazioni sui nati, vivi e morti, con difetti congeniti o sindromi genetiche, sorveglia con grande attenzione le interruzioni volontarie di gravidanza successive alla diagnosi prenatale, ecografica o successiva a indagini citogenetiche e/o molecolari.

I dati relativi all'anno 2003 evidenziano che il 60% dei casi di sindrome di Down, di trisomia 13 e 18, è costituito da interruzioni volontarie della gravidanza. La frequenza di nati morti relativa alle stesse anomalie è dell'1-2% circa.

Nella tabella 5.2 sono riportati i segni clinici caratterizzanti il fenotipo e alcune malformazioni interne associate alle diverse sindromi. È necessario, però, sottolineare in special modo per la monosomia del cromosoma X e la trisomia 21 che è relativamente frequente l'assenza di segni o marker ecografici o l'assenza di malformazioni associate alla diagnosi ecografica in epoca prenatale.

### Difetti congeniti

Malformazioni congenite isolate (40%) o multiple (40%) o deformazioni o displasie (20%) sono identificate in circa il 25-35% dei nati morti, in seguito all'esame autoptico. Un'anomalia cromosomica è presente nel 25% di questi casi. Nella maggior parte del restante 75% è ve-

Tabella 5.2

**Segni clinici caratterizzanti il fenotipo e alcune malformazioni interne associate alle diverse sindromi**

Anomalia	Principali segni clinici ed eventuali accertamenti diagnostici <sup>15</sup>
Monosomia X	Importante igroma cistico nucale e edema sottocutaneo al dorso delle mani e dei piedi. Presenza di coartazione aortica e malformazioni renali
Trisomia 21	Clinodattilia, solco palmare unico, fessure palpebrali up-slanting Utile la radiografia della mano per confermare la clinodattilia del V dito dovuta ad aplasia o ipoplasia della falange media Le malformazioni cardiache sono presenti nel 40% dei casi (canale atrioventricolare e difetti settali atriali e ventricolari)
Trisomia 18	Sovrapposizione del II dito sul III e del V dito sul IV; tallone prominente (piede a piccozza), labio-palatoschisi, difetti della parete addominale, anomalie anogenitali. Frequente un marcato ritardo di crescita intrauterino Presenti anomalie cardiache (difetti setto ventricolare, displasia polivalvolare) e ipoplasia polmonare
Trisomia 13	Ciclopia (rara), polidattilia post-assiale, difetto del tubo neurale, difetti dello scalpo Presenza di malformazioni cardiache e urinarie
Triploidie	Quando è di origine paterna può essere presente microcefalia, la crescita fetale è normale. La placenta è larga e cistica Quando è di origine materna si può osservare relativa macrocefalia con difetto di crescita intrauterino. La placenta è piccola, non cistica In entrambi i casi vi può essere sindattilia (mani e piedi) e malformazioni interne a livello cardiaco, renale, degli organi genitali

rosimile che la causa genetica non sia identificata a causa delle difficoltà di procedere a indagini genetiche e citogenetiche.

### Malattie geniche a trasmissione mendeliana

Tra le malattie geniche a trasmissione autosomica recessiva quelle più frequentemente associate alla natimortalità sono: l' $\alpha$ -talassemia, la glutarico-aciduria tipo II, la sindrome di Zellweger e le malattie da accumulo (sialidosi, galactosialidosi, Nieman Pick tipo AC, malattia I-cell, gangliosidosi tipo I, e malattia di Gaucher). La maggior parte di queste patologie si manifesta con idrope fetale non immune (anche se non è escluso che possano determinare il decesso in feti non idropici).<sup>1</sup> L'associazione tra natimortalità e trombofilia (omozigosi ed eterozigosi) è analizzata nel capitolo 10, relativo alle malattie materne.

In uno studio canadese<sup>3</sup> sono riportate le sindromi mendeliane in cui più frequentemente si osserva un decesso fetale. Partendo da tale studio, integrato con la consultazione, per le diverse patologie dell'Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>), le sindromi sono state ordinate secondo i maggiori segni rilevabili al momento del parto (vedi tabella 5.3). È da notare, rispetto al lavoro originale, che alcune patologie quali la sindrome di Ivermark (asplenia con anomalie cardiovascolari) o la sindrome megacisti-microcolon-iperperistalsi intestinale (dilatazione vescica, idronefrosi, dilatazione piccolo intestino) non compaiono nella tabella in quanto le anomalie sono a carico degli organi interni e non presentano tratti fenotipi specifici.

Tra i disordini a trasmissione X linked si osserva un'aumentata perdita fetale precoce e in

alcuni casi un'associazione con la natimortalità (ad esempio, incontinenza pigmenti, sindrome di Goltz). Uno studio riporta una possibile associazione tra presenza di sindrome di Rett nella madre e aumentata incidenza di natimortalità e di morte neonatale improvvisa.<sup>16</sup>

### Mosaicismo placentare

La condizione di *mosaicismo placentare confinato*, feto euploide con un mosaicismo cellulare confinato alla placenta, può determinare, in circa il 20% dei casi, un'aumentata frequenza di perdite fetali precoci, di ritardo di crescita intrauterino<sup>17</sup> e di natimortalità.<sup>118</sup> È una condizione più frequente all'aumentare dell'età materna. La probabilità di espressione clinica dipende dal cromosoma interessato, dalla persistenza di una linea cellulare aneuploide, dalla percentuale di cellule anormali nella placenta e dalla presenza di disomia uniparentale. In particolare, rispetto alle perdite fetali, risulta importante l'interessamento del cromosoma 16; uno studio ha rilevato che, stante la presenza di un feto con kariogramma normale, la rilevazione alla villocentesi di un mosaicismo placentare confinato per tale cromosoma è associata alla natimortalità (1 gravidanza su 5).<sup>19</sup>

La maggior parte delle cause genetiche di natimortalità non è ricorrente; ad esempio, le malformazioni congenite, in particolare le isolate, sono in gran parte determinate da mutazioni spontanee e la ricorrenza è inferiore al 4% con l'eccezione dei rarissimi casi di mosaicismo nella linea germinale parentale. In modo analogo, casi di anomalie del cariotipo fetale, incluso il mosaicismo placentare confinato, hanno un'occorrenza sporadica, specie nelle donne in età avanzata, anche qui ad eccezione di rarissimi casi di predisposizione a eventi di non disgiunzione meiotica, di solito materna.

Tabella 5.3

#### Segni rilevabili all'esame esterno del paziente sospetti per malattia genica a trasmissione mendeliana

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
<b>Idrope</b>	Aspetto pseudoidropico	Elejalde (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>elevato peso neonatale</li> <li>acrocefalia craniostenosi</li> <li>igroma cistico</li> <li>arti corti, polidattilia</li> <li>onfalocèle</li> </ul>	→ esame autoptico: displasia o cisti renali; organomegalia; ipoplasia piccolo intestino e colon; eccesso tessuto connettivo
<b>Cute</b>	Cute lassa	Cutix lassa (forma severa letale)		→ esame autoptico: ernia diaframmatica; diverticoli del tratto intestinale e urinario; anomalie cardiache
	Ipoplasia dermica focale	Goltz (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>letale nei maschi (X linked)</li> <li>atrofia e pigmentazione lineare cute</li> <li>erniazione del grasso attraverso difetto cute</li> <li>papillomi mucose e cute</li> <li>sindattilia, mano «a chela di granchio»</li> <li>anomalie oculari</li> </ul>	→ Rx scheletro: striature longitudinali ossa lunghe (osteopatia striata)

(segue)

	<b>Segno clinico</b>	<b>Condizione</b>	<b>Segni associati</b>	<b>Accertamenti</b>
<b>Cute</b>	Pterigio	Pterigi multipli (tipo letale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• contratture articolari multiple</li> <li>• torace piccolo</li> <li>• idrope</li> <li>• igroma cistico</li> </ul>	→ esame autoptico: ipoplasia polmonare e cardiaca
		Pterigi popliteali (tipo letale)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipoplasia o aplasia pollice</li> <li>• sindattilia</li> <li>• schisi facciali</li> <li>• anchiloblefaron filiforme</li> </ul>	→ Rx scheletro: sinostosi ossa mani e piedi
<b>Facies</b>	Facies con tratti grossolani	Gangliosidosi generalizzata tipo I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• microsomia</li> <li>• deformità scheletriche</li> </ul>	→ Rx scheletro: mantello periostale ossa lunghe; anomalie vertebre lombari e deformità colonna → esame autoptico: epatosplenomegalia; accumulo ganglioside in neuroni, fegato, milza; accumulo mucopolisaccaridi glomeruli
		Mucopolidiosi tipo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipertrofia gengivale, macroglossia</li> <li>• cute spessa e tesa, irsutismo</li> <li>• limitata mobilità articolare</li> </ul>	→ Rx scheletro: disostosi multipla; marcato mascheramento periostale ossa lunghe → esame autoptico: epatosplenomegalia
	Facies simil-gnomica	Leprecaunismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ritardo crescita intrauterino</li> <li>• atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo</li> <li>• anomalie cute (ipertricosi, acantosi)</li> <li>• ipotrofia muscolare</li> <li>• aumento dimensioni mani, piedi e genitali</li> </ul>	→ esame autoptico: anomalie cistiche gonadi e iperplasia cellule pancreas
	Anomalie facies	Melnick-Needles (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esoftalmo o proptosi</li> <li>• micrognazia</li> <li>• «guancia piena»</li> <li>• sindattilia parziale</li> <li>• basso impianto padiglioni auricolari</li> </ul>	→ Rx scheletro: costrizioni irregolari coste; ossa lunghe «ondulate»; sclerosi base cranio → esame autoptico: ostruzione ureteri
	Anomalie facies	Zellweger (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fronte alta</li> <li>• arco sopraorbitario poco marcato</li> <li>• iride con macchie di Brushfield</li> <li>• occipite piatto con ampie fontanelle</li> <li>• collo con pelle ridondante</li> <li>• contratture arti con camptodattilia</li> </ul>	→ Rx scheletro: calcificazioni puntate epifisi → esame autoptico: anomalie girazione encefalo; piccole cisti renali; epatomegalia con disgenesia

(segue)

	<b>Segno clinico</b>	<b>Condizione</b>	<b>Segni associati</b>	<b>Accertamenti</b>
<b>Cranio</b>	Acrocefalia e craniostenosi	Elejalde (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>elevato peso neonatale</li> <li>aspetto idropico</li> <li>igroma cistico</li> <li>arti corti, polidattilia</li> <li>onfalocele</li> </ul>	→ esame autoptico: displasia o cisti renali; organomegalia; ipoplasia piccolo intestino e colon; eccesso tessuto connettivo
	Ossa volta cranica «soffici»	Ipofosfatasi infantile	<ul style="list-style-type: none"> <li>micromelia o ridotta lunghezza arti</li> <li>fossette cutanee in corrispondenza «speroni» ossei</li> </ul>	→ Rx scheletro: presenza di «speroni» (spurs) a livello delle ossa lunghe (fibula, ulna, radio) o delle grandi articolazioni; ossificazione povera → esami: bassa fosfatasi alcalina serica; aumento fosfoetanamina urinaria
		Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>sclere blu</li> <li>arti corti</li> <li>naso piccolo con radice depressa</li> </ul>	→ Rx scheletro: difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple; ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio; coste sottili; vertebre appiattite
	Encefalocele posteriore	Meckel Gruber (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>polidattilia</li> <li>microcefalia</li> <li>microftalmo, cataratta</li> <li>palatoschisi</li> <li>genitali ambigui</li> </ul>	→ esame autoptico: reni policistici; cisti epatiche
	Idrocefalo	Walker-Warburg (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>encefalocele occipitale</li> <li>microftalmo</li> <li>microtia</li> </ul>	→ esame autoptico: agiria cerebrale, lissencefalia; stenosi acquedotto; displasia retinica; distrofie muscolari
	Microcefalia	Neu Laxova (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ritardo crescita intrauterino</li> <li>edema generalizzato</li> <li>lesioni ittiosiche</li> <li>ipertelorismo</li> <li>contratture multiple</li> <li>genitali ipoplasici</li> </ul>	→ esame autoptico: agenesia corpo calloso; lissencefalia; anomalia Dandy Walker
Macrocefalia	Progeroide neonatale (sindrome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudoidrocefalo</li> <li>fontanelle ampie</li> <li>ritardo crescita intrauterino</li> <li>scarso tessuto adiposo sottocutaneo</li> <li>ectropion</li> </ul>		
<b>Nuca</b>	Igroma cistico nucale	Igroma cistico fetale	<ul style="list-style-type: none"> <li>palatoschisi</li> <li>idrope</li> </ul>	

(segue)

	<b>Segno clinico</b>	<b>Condizione</b>	<b>Segni associati</b>	<b>Accertamenti</b>
<b>Occhi</b>	Occhi coperti da cute	Fraser (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• narici ipoplasiche</li> <li>• displasia padiglioni auricolari</li> <li>• sindattilia parziale cutanea</li> <li>• ipospadia, criptorchidismo</li> </ul>	→ esame autoptico: atresia vaginale e utero bicorne; anomalie renali; atresia laringea; atresia anale
	Sclere blu	Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arti corti</li> <li>• calvario «soffice» con ampie fontanelle</li> <li>• naso piccolo con radice depressa</li> </ul>	→ Rx scheletro: difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple; ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio; coste sottili; vertebre appiattite
<b>Torace</b>	Torace stretto	Distrofia toracica asfissiante (sindrome di Jeune)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arti corti</li> <li>• polidattilia (prevalentemente ai piedi)</li> </ul>	→ Rx scheletro: orizzontalizzazione coste corte; anomalie metafisarie; acetabolo «a tridente»; polidattilia → esame autoptico: anomalie rene, fegato e pancreas; ipoplasia polmone
	Torace corto	Jarcho Levin (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• occipite prominente, ampia radice naso</li> <li>• collo corto</li> <li>• dita lunghe con camptodattilia e sindattilia</li> </ul>	→ Rx scheletro: anomalie costali; emivertebre e fusioni vertebrali
<b>Arti</b>	Ridotta lunghezza	Acondrogenesi (tipo I e II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• severa micromelia</li> <li>• cranio allargato per marcato edema</li> <li>• tronco breve con addome prominente</li> <li>• aspetto idropico</li> </ul>	→ Rx scheletro: difetto ossificazione vertebre lombari, sacro, pube
		Condrodisplasia punctata (forma rizomelica severa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• accorciamento rizomelico (omero, femore)</li> <li>• facies appiattita</li> <li>• cataratta congenita (72%)</li> <li>• contratture articolari multiple</li> <li>• ittiosi e retrazione cute</li> </ul>	→ Rx scheletro: calcificazioni cartilagine ialina delle epifisi; schisi coronale vertebre
		Displasia ossea neonatale (de la Chapelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• torace stretto</li> <li>• palatoschisi</li> </ul>	→ Rx scheletro: anomalie epifisarie e metafisarie; coste corte; schisi coronale vertebre; deviazione colonna → esame autoptico: stenosi laringea, tracheobroncomalacia; ipoplasia polmonare

	Segno clinico	Condizione	Segni associati	Accertamenti
Arti	Ridotta lunghezza	Fibrocondrogenesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• accorciamento rizomelico</li> <li>• palatoschisi</li> <li>• torace stretto</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  ampie metafisi ossa lunghe;  corpi vertebrali a forma di pera  → esame autoptico:  istologia specifica cartilagine</p>
		Fryns (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deformità e ipoplasia distale arti</li> <li>• opacità corneali</li> <li>• anomalie facies (labiopalatoschisi)</li> <li>• igroma cistico</li> <li>• difetti linea mediana</li> <li>• assenza o ipoplasia unghie</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  ipoplasia falangi distali  → esame autoptico:  assenza o eventrazione diaframma; utero bicornice;  ipoplasia polmone o assenza lobulazione; anomalie cardiache;  anomalie apparato digerente;  anomalia Dandy Walker</p>
		Ipofosfatasia (forma severa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• micromelia o ridotta lunghezza arti</li> <li>• fossette cutanee in corrispondenza di «speroni» ossei</li> <li>• ossa volta cranica «soffici»</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  presenza di «speroni» (spurs) a livello delle ossa lunghe o delle grandi articolazioni; ossificazione  → esami:  bassa fosfatasi alcalina serica;  aumento fosfoetanolamina urinaria</p>
		Osteogenesi imperfecta tipo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sclere blu</li> <li>• calvario «soffice» con ampie fontanelle</li> <li>• naso piccolo con radice depressa</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  difetto mineralizzazione con possibili fratture multiple;  ossa lunghe brevi, spesse (a nastro); ossa wormiane cranio;  coste sottili; vertebre appiattite</p>
		Roberts (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tetrafocomelia</li> <li>• labiopalatoschisi</li> <li>• oxicefalia con prominenza bulbi oculari</li> <li>• genitali ambigui</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  ipoplasia fibula e tibia, assenza radio, ulna breve  → esame autoptico:  anomalie cardiache</p>
		Schneckecken displasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• macromelia</li> <li>• macrocefalia</li> <li>• collo corto</li> <li>• infossamento faccia</li> <li>• torace stretto</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  anomalie metafisarie; bacino, scapola; anomalie o agenesia clavicola; ipoplasia o anomalie corpi vertebrali; ipoplasia ossa iliache</p>
		Coste corte e polidattilia (tipo I Saldino Noonan)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arti molto corti (a pinna)</li> <li>• polidattilia postassiale</li> <li>• torace stretto</li> <li>• aspetto idropico</li> <li>• atresia anale</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro:  orizzontalizzazione coste con displasia metafisaria ossa lunghe; difetto ossificazione;  ileo piccolo  → esame autoptico:  reni policistici, trasposizione grossi vasi; lesioni atresiche gastrointestinale e urinario</p>

(segue)

	<b>Segno clinico</b>	<b>Condizione</b>	<b>Segni associati</b>	<b>Accertamenti</b>
<b>Arti</b>	Ridotta lunghezza	Coste brevi e polidattilia (tipo II, Majewsky)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arti corti (tibia molto corta)</li> <li>• polidattilia pre-assiale o post-assiale</li> <li>• torace stretto</li> <li>• labioschisi</li> <li>• genitali ambigui</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro: orizzontalizzazione coste con displasia metafisaria ossa lunghe; difetto ossificazione ileo piccolo</p> <p>→ esame autoptico: reni policistici, trasposizione grossi vasi; ipoplasia polmonare; lesioni atresiche tratto gastrointestinale e urinario</p>
	Incurvamento ossa lunghe	Displasia camptomelica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• faccia piatta; micrognazia; palatoschisi</li> <li>• retrazione cute</li> <li>• aspetto pterygium colli</li> <li>• genitali ambigui in genotipo maschile</li> <li>• piede equino-varo</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro: incurvamento ossa lunghe (prevalente femore e tibia); scapole ipoplasiche; 11 paia coste; anomalie ossa pelviche</p> <p>→ esame autoptico: ipoplasia tracheo-bronchiale; anomalie cardiache e renali</p>
<b>Mani e piedi</b>	Polidattilia	Idrolethalus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polidattilia post-assiale mani e pre-assiale piedi (alluce doppio)</li> <li>• piede equino</li> <li>• mandibola piccola, naso poco formato</li> <li>• occhi ipoplasici</li> <li>• labiopalatoschisi</li> </ul>	<p>→ esame autoptico: idrocefalo esterno; anomalie cardiache; stenosi vie aeree e alterata locazione polmonare</p>
		Meckel Gruber (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• encefalocele posteriore</li> <li>• microcefalia</li> <li>• microftalmo</li> <li>• palatoschisi</li> <li>• genitali ambigui</li> </ul>	<p>→ esame autoptico: reni policistici; cisti epatiche</p>
<b>Addome</b>	Ernia diaframmatica	Fryns (sindrome di)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deformità distale arti</li> <li>• opacità corneali</li> <li>• anomalie facies (labiopalatoschisi)</li> <li>• igroma cistico</li> <li>• difetti linea mediana</li> <li>• assenza o ipoplasia unghie</li> </ul>	<p>→ Rx scheletro: ipoplasia falangi distali</p> <p>→ esame autoptico: assenza o eventrazione diaframma; utero bicornice; ipoplasia polmone o assenza lobulazione; anomalie cardiache; anomalie apparato digerente; anomalia Dandy Walker</p>

Sindromi malformative a trasmissione mendeliana così come malattie genetiche autosomiche recessive e X-linked comportano un rischio di ricorrenza ben definito e possono beneficiare, nelle future gravidanze, dei progressi registrati nell'ambito della diagnosi prenatale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Picone O, Levailant JM, Hirt R, Frydman R, Boulvain M, Senat MV. Correlation between referral ultrasound with suspected foetal anomalies and autopsy examination in two prenatal diagnosis centres. Impact of the routine use of 3D/4D scan. *Prenat Diagn* 2008; 28: 191-6.
2. Linee Guida SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologia). Cento (FE): Editeam sas Gruppo Editoriale, 2006.
3. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation: with standards for body and organ development. In: Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of fetal and perinatal pathology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991.
4. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer D. Embryo & Fetal Pathology. Color atlas with ultrasound correlation. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
5. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 358-71.
6. Opitz JM. Invited editorial comment: Study of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 252-4.
7. Opitz JM. Pathogenetic analysis of certain developmental and genetic ectodermal defects. *Birth Defects* 1988; 24: 75-102.
8. Wisconsin Stillbirth Service Program Website. The WiSSP protocol <http://www.wisc.edu/wissp/Photo.htm>.
9. Olsen OE. Radiography following perinatal death: a review. *Acta Radiol* 2006; 47: 91-9.
10. Olsen OE, Espeland A, Maartmann-Moe H et al. Diagnostic value of radiography in cases of perinatal death: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2003; 88: F521-4.
11. Bourliere-Najean B, Russel AS, Paniel M et al. Value of fetal skeletal radiographs in the diagnosis of fetal death. *Eur Radiol* 2003; 13: 1046-9.
12. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 70-4.
13. Pauli RM, Reiser CA, The Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analyses of diagnoses and diagnostic categories in the first 1000 referrals. *Am J Med Gen* 1994; 50: 135-53.
14. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Townner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005; 25: 608-11.
15. Schauer GM, Kalousek DK, Magee JF. Genetic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 1992; 16: 341-51.
16. Fyfe S, Leonard H, Dye D, Leonard S. Patterns of pregnancy loss, perinatal mortality, and postneonatal childhood deaths in families of girls with Rett syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 440-5.
17. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006; 26: 428-32.
18. Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 151-9.
19. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 Mosaicism: a review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 121-33.



## 6. *Assistenza al travaglio e al parto*

FRANCESCA MONARI, FABIO FACCHINETTI

L'esperienza della morte in utero è vissuta dalla donna come un trauma sul piano fisico (dolore, ospedalizzazione, induzione del parto) ma ha anche un impatto psicologico ed emozionale importante.<sup>1</sup> In seguito a una perdita fetale si manifestano sentimenti di dolore, di tristezza legati alla perdita del futuro figlio, alla perdita della maternità, della propria sicurezza, alla necessità di riorganizzare i propri progetti, al fallimento della propria capacità riproduttiva. Viene a mancare la possibilità di diventare madre che costituisce un carattere fondante nella vita di molte donne adulte, la possibilità di esprimersi pienamente come donna, di mantenere una continuità genetica, di coronare un rapporto di coppia.<sup>23</sup> La donna può vivere l'esperienza come una perdita, come un vero e proprio lutto, e deve mettere in atto dei meccanismi di rielaborazione dello stesso che possono risultare complessi.<sup>4</sup> Diversamente dalle perdite fetali precoci, nella maggior parte dei casi esiste un bambino reale da piangere, ci sono esperienze e ricordi associati, ma la perdita risulta improvvisa e senza una ragione apparente. Molto spesso non viene data importanza all'impatto psicoemotivo di questa esperienza, che viene considerata solo come un evento privato che deve rapidamente essere superato. Inoltre non esiste un supporto da parte della società, e non esistendo atteggiamenti o procedure codificati non è previsto alcun supporto da parte del personale sanitario alla donna che si sente sempre più isolata.<sup>5</sup> L'assistenza psicologica e il counselling alla donna che ha subito una perdita verranno trattati ampiamente nel capitolo 7. In questo tratteremo della gestione delle coppie durante il ricovero.

### *Gestione della coppia durante il ricovero*

Da un punto di vista clinico la donna può presentarsi alla nostra osservazione con segni e sintomi di morte fetale endouterina oppure con il feto vivo in utero e la morte dello stesso verificarsi durante il travaglio di parto (si intende per «morto in travaglio» o «intrapartum» un feto che all'inizio del travaglio manifesta segni di vitalità, cioè presenza di movimenti attivi e del battito cardiaco, che invece non manifesta più alla nascita, cioè assenza di atti respiratori, di movimenti e di attività cardiaca).<sup>6</sup>

Nel primo caso la sintomatologia viene classicamente distinta in segni premonitori e segni dell'avvenuta morte del feto. I segni premonitori in realtà non sono altro che elementi anam-

nestici o clinici miranti a evidenziare da un lato i fattori di rischio (ad esempio, le precedenti morti in utero), dall'altro l'insorgenza di patologie materne pericolose per il feto (ad esempio, diabete o ipertensione), dall'altro ancora la comparsa di sintomi di alterato benessere fetale (ad esempio, deficit della crescita, oligoidramnios).

I segni dell'avvenuta morte del feto, che in realtà devono essere considerati solo come fattori di rischio con scarso potere predittivo, sono i seguenti: a) l'apparizione di segni presuntivi di interruzione della gravidanza, come comparsa della montata latteata o miglioramento di eventuali patologie legate alla gravidanza (ad esempio, gestosi); b) la mancata percezione dei movimenti attivi fetali da parte della gestante e/o del battito cardiaco fetale da parte del medico, nei casi in epoca gestazionale sufficientemente avanzata; c) la modificazione di alcuni parametri ormonali come l'abbassamento dei valori della gonadotropina corionica, del lattogeno placentare, dell'estriolo sierico e urinario e l'aumento dell' $\alpha$ -fetoproteina (si tratta comunque di segni generalmente tardivi e, quindi, di scarso valore pratico ai fini diagnostici). Quando vi erano dubbi si arrivava a eseguire una radiografia del feto che consentiva di evidenziare i cosiddetti segni radiologici: accavallamento delle ossa craniche (segno di Spalding-Horner), atteggiamento a palla (segno di Hartley), scollamento della pelle del cranio (segno dell'aureola o di Deuel), spiccata cifosi vertebrale, presenza di bolle gassose nel cuore e nei grossi vasi, ecc.

Molti di questi segni oggi sono solo utili per datare l'epoca del decesso. Attualmente l'ecografia permette di evidenziare praticamente a qualunque epoca gestazionale l'assenza del battito cardiaco e dei movimenti fetali e di effettuare quindi una diagnosi immediata.

Nel caso in cui la morte del feto avvenga in travaglio, ci si trova solitamente davanti a un'evenienza particolarmente critica perché viene solitamente attribuita a colpa di chi ha assistito al parto ed è quindi all'origine di numerosi contenziosi medico-legali.

In realtà, anche se talvolta è possibile vi sia una responsabilità del medico e/o dell'ostetrica che hanno assistito il travaglio, oggi sappiamo che nella maggior parte dei casi la morte del feto intrapartum è dovuta a fattori lesivi che hanno agito durante la gravidanza, spesso in maniera totalmente occulta.<sup>7</sup> In questi casi il travaglio, che rappresenta pur sempre un sovraccarico di lavoro per l'organismo fetale, può evidenziare una situazione patologica che era latente e portare rapidamente all'exitus fetale, benché vengano messi in atto tutti gli interventi possibili, taglio cesareo compreso.

## *Accettazione*

Quando viene diagnosticata una morte fetale in utero, la coppia deve ricevere un'assistenza multidisciplinare e appropriata da parte del personale medico e infermieristico dell'ospedale. L'intervento dovrà essere adattato alle singole circostanze della morte, alla storia personale dei genitori, agli aspetti etici, culturali, religiosi del nucleo familiare. L'assistenza deve essere fornita da uno staff che comunichi la notizia del decesso in modo chiaro e onesto a entrambi i genitori in luogo riservato e tranquillo e che richieda sempre la presenza della mediatrice culturale in caso di genitori migranti.

Lo staff medico, al fine di risalire alle cause della morte del feto, dovrà seguire uno specifico protocollo di indagine e quindi sarà necessario informare dettagliatamente la paziente, farle firmare il consenso informato scritto per le indagini che lo richiedono e compilare la cartella clinica con particolare riferimento all'anamnesi.

È importante in questi casi lasciare lo spazio ai genitori per la fase iniziale di elaborazione del dolore, si può rimandare (dalle 6 alle 24 ore) la discussione sull'organizzazione e la modalità

Tabella 6.1

**Gestione della paziente con morte fetale**

- 
- Presenza di personale con formazione specifica
  - Comunicazione della diagnosi in ambienti idonei, riservati
  - Discutere i tempi per l'espletamento del parto e lasciare tempo alla coppia di elaborare il lutto (6-24 ore)
  - Discutere le modalità del parto in funzione della salute riproduttiva della paziente
  - Espletamento del parto (solitamente tramite l'induzione al travaglio di parto garantendo l'analgesia)
  - Assicurare una degenza in ambiente riservato, lontano se possibile da neonati vivi, più breve possibile, ma compatibile con le esigenze psicofisiche della paziente
  - Pianificare il follow-up a 8 settimane con la coppia per consegnare gli esiti dell'autopsia e completare gli accertamenti diagnostici
  - Assicurare l'assistenza da parte dello psicologo sia durante la degenza che dopo la dimissione, se gradita dalla coppia, e segnalare l'esistenza di associazioni di auto-aiuto
- 

del parto del feto morto, lasciando la coppia in una stanza singola (possibilmente lontana da neonati vivi), in intimità, anche se costantemente assistiti dal personale, e offrire alla stessa il supporto di uno psicologo.

Nei tempi successivi si può discutere con la coppia le modalità del parto offrendo loro il percorso migliore in funzione della salute riproduttiva della paziente. Dopo la nascita del feto morto, oltre a eseguire accertamenti sulla placenta e sul feto, è necessario completare la cartella clinica e soprattutto offrire la possibilità ai genitori di vedere, toccare e trascorrere un po' di tempo con il bambino, scattare fotografie, offrire ricordi (braccialetto di identificazione) e fornire le informazioni per l'eventuale funerale.

La gestione ospedaliera della paziente con morte fetale è schematizzata nella tabella 6.1.

### *Modalità del parto*

Al momento della diagnosi di assenza del battito cardiaco fetale, lo staff medico dovrà cercare di ricostruire con la coppia l'ultimo segnale di vitalità del feto e così risalire alla data presunta di morte in modo tale da poter valutare il tempo di permanenza in utero del feto e quindi eventualmente intervenire per evitare alcune gravi complicanze quali l'infezione endouterina e la coagulazione intravasale disseminata.

Nel caso sia trascorso molto tempo dall'ultimo segnale di vita del feto (> 2 settimane) o nel caso in cui la donna rifiuti l'induzione e scelga di attendere l'insorgenza spontanea del travaglio, è prudente valutare i parametri della coagulazione e della fibrinolisi (fibrinogeno e suoi prodotti di degradazione, ATIII, conta piastrinica), monitorare la temperatura, l'eventuale comparsa di dolore addominale ed eseguire una coltura del liquido amniotico.<sup>8</sup>

È necessario discutere con la coppia sia il timing del parto che la modalità dello stesso. Per quanto riguarda il timing, benché il rischio di insorgenza di complicanze mediche sia ridotto, è opportuno consigliare l'espletamento del parto il prima possibile: la maggior parte delle donne vuole comunque procedere rapidamente all'espletamento dopo la diagnosi e pochissime preferiscono aspettare l'insorgenza spontanea del travaglio. È comunque importante rendere possibili entrambe le opzioni, sia del parto immediato che del management di attesa.<sup>7</sup> Per quanto riguarda le modalità del parto viene generalmente consigliato il parto per via vaginale e quindi l'induzione farmacologica al travaglio. Alcune donne possono richiedere il

taglio cesareo ed è allora opportuno spiegare approfonditamente i rischi del taglio cesareo rispetto al parto vaginale<sup>9</sup> soprattutto in relazione ai maggiori rischi per le gravidanze successive (placenta accreta, rottura d'utero, deiscenza della sutura) dal momento che la maggior parte delle donne che sperimentano una morte fetale desidererà avere altre gravidanze. La richiesta di taglio cesareo è più da considerarsi come legata all'emozione e al rifiuto di qualsiasi «dolore» relativo all'attuale fallimento della gravidanza; pertanto è opportuno discutere con i genitori e lasciar loro il tempo per ben razionalizzare la situazione.

### *Induzione del travaglio*

Esistono pochi studi che abbiano valutato specificatamente l'induzione al travaglio di parto nei casi di morte fetale endouterina e la maggior parte dei casi riguarda l'induzione nelle morti del II trimestre. Le varie modalità d'induzione che si possono utilizzare sono riportate nella tabella 6.2.

L'induzione del travaglio può essere eseguita con l'*ossitocina* che determina le contrazioni uterine.<sup>10</sup> Quando il travaglio viene indotto con l'ossitocina nelle settimane lontane dal termine è di solito lungo e doloroso, dal momento che l'utero è poco sensibile alla sostanza stessa;<sup>11</sup> per questo motivo non viene solitamente utilizzata.

Le *prostaglandine* invece vengono particolarmente usate soprattutto quando la cervice della donna è sfavorevole o non preparata a cominciare il travaglio;<sup>12</sup> possono essere somministrate oralmente, per via vaginale, cervicale, extramniotica o endovenosa.

Le prostaglandine naturali, nell'organismo umano, vengono rapidamente inattivate dalle deidrogenasi e quindi necessiterebbero di un'infusione venosa continua; inoltre sono frequentemente responsabili di effetti collaterali gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. Per ciò ad esse vengono preferiti gli analoghi sintetici delle prostaglandine PGE1 e PGF, modificate a livello del carbonio 15 e quindi resistenti alla degradazione da parte delle deidrogenasi. Esse hanno un'azione prolungata e selettiva a livello del miometrio e quindi causano raramente effetti collaterali gastrointestinali.<sup>13</sup> I tre analoghi PGE maggiormente studiati sono il *sulprostone*, il *gemeprost* e il *misoprostolo*.

Il *sulprostone* (analogo PGE2) viene di solito somministrato per via intramuscolare alla dose di 0,5 mg ogni 4 ore; al giorno d'oggi comunque gli analoghi prostaglandinici maggiormente utilizzati rimangono il *gemeprost* e il *misoprostolo*.

Il *gemeprost* (analogo PGE1) è l'unica prostaglandina autorizzata all'uso nel Regno Unito per l'induzione al travaglio abortivo. Diversi studi con somministrazione di *gemeprost* vaginale in donne al II-III trimestre di gravidanza mostrano un tasso di parti avvenuti entro 48 ore dalla prima somministrazione dell'88-96,5%, con una media di 14-18 ore. Il regime maggiormente applicato è di 1 mg per via vaginale ogni 3 ore per 5 volte nelle 24 ore.<sup>14-16</sup> In particolare, per le donne al III trimestre di gravidanza con morte fetale o prognosi fetale infausta, è stato dimostrato che l'induzione al travaglio abortivo con *gemeprost* pessario vaginale, da 1 mg somministrato ogni 6 ore finché non insorge il travaglio, rappresenta un metodo efficace in quanto presenta un intervallo medio tra induzione e aborto di 14,4 ore (3-48 ore), un 42,5% di aborti insorti entro le 12 ore, un 67,5% entro le 24 ore e un 92,5% entro le 48 ore; una somministrazione media di 2,6 dosi del farmaco per paziente, una richiesta di analgesia nell'87,5% delle pazienti e una bassa incidenza di effetti collaterali associati (abbondanti perdite ematiche, 5%; nausea, 7,5%; diarrea, 2,5%; temperatura > 37,5 °C, 27,5%; ipotensione, 5%).<sup>17</sup> Il *gemeprost* è un farmaco costoso e necessita di una conservazione in frigorifero.

Tabella 6.2

**Modalità di induzione farmacologica al travaglio di parto nelle morti fetali endouterine**

Referenza bibliografica	Nome principio attivo	Modalità/vie di somministrazione	Dosi somministrate nelle morti fetali endouterine	Intervallo di tempo tra induzione e parto (ore) o % di parti entro 24 ore
De Heus 2004 <sup>19</sup>	sulprostone	endovena	1 µg/min in infusione continua	12,3 ore
	misoprostolo	gel vaginale	100 µg ogni 12 ore	16,5 ore
Frambach 2002 <sup>17</sup>	gemeprost	pessario vaginale	1 mg ogni 6 ore finché non insorge il travaglio	14,4 ore
Dodd 2005 <sup>21</sup>	misoprostolo	gel vaginale	200 µg ogni 6 ore per max 4 volte (<800 µg)	12,5 ore
	misoprostolo	gel vaginale	200 µg ogni 6 ore per più di 4 volte (>800 µg)	28,9 ore
Mendilcioglu 2002 <sup>22</sup>	misoprostolo	orale + gel vaginale	400 µg × os + 600 µg vag ogni 12 ore	20,3 ore
	misoprostolo	gel vaginale	600 µg ogni 12 ore	17,3 ore
	dinoprostone	gel vaginale	0,5 mg ogni 12 ore	22,5 ore
Eppel 2005 <sup>31</sup>	isosorbide mononitrato + gemeprost	dispositivo vaginale	40 mg + 1 mg ogni 3 ore (max 3 volte/die)	68%
	placebo + gemeprost	gel vaginale	1 mg ogni 3 ore (max 3 volte/die)	38%
Le Roux 2001 <sup>20</sup>	gemeprost	gel vaginale	1 mg ogni 3 ore (max 5 dosi)	19,8 ore
	mifepristone + misoprostolo	orale + gel vaginale	600 mg × os mifepristone + 800 µg misoprostolo vaginale + 400 µg orali ogni 3 ore (max 4 dosi × os)	8,9 ore
Chittacharoen 2003 <sup>23</sup>	misoprostolo	orale	400 µg ogni 4 ore	13,4 ore
	misoprostolo	gel vaginale	200 µg ogni 12 ore	18,9 ore
Bugalho 1994 <sup>24</sup>	misoprostolo	gel vaginale	100 µg ogni 12 ore	12,6 ore
Fletcher 1996 <sup>25</sup>	misoprostolo	gel vaginale	100 µg ogni 24 ore	11,9 ore
	dinoprostone	pessario vaginale	3 mg ogni 24 ore	11,9 ore

Il *misoprostolo* (analogo PGE1), che ha un'indicazione come farmaco antiulcera, nonostante non sia ufficialmente registrato per l'uso nell'induzione al travaglio di parto, viene ampiamente utilizzato nella pratica ostetrica-ginecologica. I potenziali vantaggi del misoprostolo sono legati alla sua stabilità a temperatura ambiente e al basso costo. Ciò ha importanti implicazioni per l'utilizzo del farmaco nei Paesi sottosviluppati e in via di sviluppo.

Una revisione sistematica<sup>18</sup> ha confrontato l'uso del misoprostolo con quello del gemeprost (cervagem): 5 trial con misoprostolo vaginale versus gemeprost vaginale (501 donne) e 1 trial con misoprostolo orale versus gemeprost vaginale (100 donne). Non sono emerse differenze

statisticamente significative tra misoprostolo vaginale e gemeprost vaginale, per quanto riguarda il numero di donne che non partoriscono entro 24 ore dall'inizio dell'induzione o per l'intervallo di tempo tra l'induzione e il parto. Però le donne che hanno ricevuto il misoprostolo hanno richiesto in minor misura rispetto alle altre farmaci analgesici (RR 0,64, 95% CI 0,49-0,84) e hanno avuto meno bisogno di revisioni di cavità uterina dopo il parto (RR 0,71, 95% CI 0,53-0,95). Inoltre, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda effetti collaterali come nausea, vomito, diarrea e iperpiressia.

Anche a confronto con il sulprostone, il misoprostolo dimostra la medesima efficacia e sicurezza nell'induzione del travaglio nelle morti endouterine e senza differenze significative per quanto riguarda l'intervallo di tempo tra induzione e parto, le perdite ematiche, la necessità di secondamento manuale o di terapia analgesica tra i due gruppi.<sup>19</sup> L'uso del misoprostolo può anche essere preceduto dalla somministrazione di mifepristone nell'induzione al travaglio nelle donne con feto morto. Le donne pretrattate con 600 mg di mifepristone per os seguito dalla somministrazione di 800 µg di misoprostolo per via vaginale e successivamente con 400 µg per os (ogni 3 ore fino a un massimo di 4 dosi orali) presentano un più breve intervallo di tempo tra induzione e parto e un maggior tasso di parti entro le 24 ore rispetto alle donne trattate con gemeprost 1 mg per via vaginale (ogni 3 ore fino a un massimo di 6 dosi). Non ci sono differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza degli effetti collaterali, della richiesta di analgesia o dell'insorgenza di complicanze. Si sono verificate due rotture d'utero nel gruppo del gemeprost e una nel gruppo del mifepristone/ misoprostolo, ed erano tutte e tre donne precesarizzate.<sup>20</sup>

È stato evidenziato che gli effetti collaterali del misoprostolo nell'induzione al parto in caso di anomalie fetali o di morte del feto aumentano all'aumentare della dose del farmaco. Le donne che hanno avuto bisogno di più di 800 µg di misoprostolo hanno presentato, con differenze significative rispetto al gruppo di donne a cui sono stati somministrati meno di 800 µg di misoprostolo, in misura maggiore gli effetti collaterali, in particolare diarrea e febbre, un più lungo intervallo di tempo tra induzione e parto e un minor numero di parti entro le 24 ore. Non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda il numero di donne che hanno necessitato di terapia narcotica analgesica, che hanno avuto perdite di sangue > 500 ml, che hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue, che sono state sottoposte a revisione di cavità uterina per ritenzione del prodotto del concepimento, o che sono state ricoverate una seconda volta dopo la dimissione. In particolare, le donne che vengono indotte al parto per morte del feto in utero necessitano in minor misura, rispetto alle donne indotte per altre indicazioni, di dosi di misoprostolo > 800 µg per indurre il travaglio, hanno intervalli di tempo tra induzione e parto più brevi e un maggior numero di parti entro le 24 ore.<sup>21</sup> Non emergono inoltre differenze significative per quanto riguarda l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'induzione e il parto e il tasso di espulsione del feto dopo una singola dose del farmaco tra i seguenti regimi di terapia: misoprostolo 400 µg per os + 600 µg per via vaginale, misoprostolo 600 µg per via vaginale e dinoprostone 0,5 mg per via vaginale.<sup>22</sup>

Il misoprostolo viene utilizzato secondo altri regimi terapeutici enunciati nella tabella 6.2.<sup>23-25</sup>

Nuovi approcci terapeutici nell'induzione al travaglio abortivo prevedono l'utilizzo di *donatori di ossido d'azoto*, in quanto questa molecola è in grado di attivare le metalloproteinasi<sup>26</sup> le quali distruggono le fibre del collagene,<sup>27</sup> induce l'apoptosi delle fibrocellule muscolari lisce e dei fibroblasti, importante processo implicato nel cosiddetto cervical ripening,<sup>28,29</sup> e altera la composizione dei proteoglicani, glicoproteine e proteine della matrice cellulare del tessuto cervicale.<sup>30</sup> A questo proposito un trial condotto in Italia, che ha randomizzato 80 donne a ricevere isosorbide mononitrato 40 mg (gruppo 1) o placebo (gruppo 2) in associazione

a 1 mg di gemeprost per via vaginale fino a un massimo di 3 somministrazioni al giorno per indurre il travaglio abortivo nel III trimestre, ha evidenziato differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'intervallo di tempo tra l'induzione e l'espulsione del feto e gli effetti collaterali. Hanno espulso il feto entro 24 ore il 69% delle donne del gruppo e solo il 38% delle donne del gruppo 2, tuttavia il 18% delle donne trattate con isosorbide mononitrato e nessuna delle donne che ha assunto il placebo hanno sviluppato cefalea 3 ore dopo l'induzione.<sup>31</sup>

### *Analgesia in travaglio*

Nel nostro Paese esiste una scarsa cultura in materia di parto-analgesia e solo adesso si sta cominciando a introdurla tra le prestazioni essenziali. Nei casi di morte fetale l'analgesia deve essere assolutamente assicurata e quella epidurale rappresenta il metodo di riferimento. Per ottenere un'analgesia completa per il parto vaginale è necessario un blocco da T10 a S5 che si ottiene anestetizzando localmente la cute lungo la linea mediana a livello lombare (L3-L4; L2-L3) per ridurre il bruciore all'iniezione e posizionando successivamente il catetere epidurale.

I farmaci consigliati sono, come anestetici locali, la naropina o la levo-bupivacaina, e come oppioidi il sulfentanil e il fentanil. Le concentrazioni e il volume di farmaci vengono modulati rispetto alla fase del travaglio e alla risposta analgesica: nella fase iniziale del travaglio si inizia generalmente con la somministrazione del solo oppioide (sulfentanil 10 µg/10 ml o fentanil 50 µg/10 ml); si prosegue con aggiunta di anestetico locale a concentrazione inferiore alla minima analgesica (10-15 ml di naropina 0,1% o levo-bupivacaina 0,0625%) in aggiunta a un'ulteriore dose di oppioide; a dilatazione quasi completa si passa alla somministrazione di 10-15 ml di anestetico locale alla concentrazione minima analgesica (naropina 0,2% o levo-bupivacaina 0,125%) e, considerate le basse concentrazioni di anestetici locali impiegate, l'analgesia può proseguire anche in fase espulsiva senza rischiare di compromettere la percezione del premito e la capacità di spinta della donna.<sup>32</sup>

È necessario ricordare comunque che esistono problematiche legate all'analgesia in travaglio di parto, quali: ipotensione materna (5%); iniezione intravasale ed eventuale intossicazione acuta da anestetici locali (3%); puntura accidentale della dura madre (0,2-1%), con possibile comparsa di cefalea (50-80%) per possibile fuoriuscita del liquor dal foro praticato; iniezione accidentale di anestetico locale nello spazio subaracnoideo con possibilità di blocco spinale alto; analgesia incompleta o blocco unilaterale (12%); nausea e/o prurito (25%); saltuario e transitorio rialzo della temperatura; dolore alla schiena nella sede della puntura lombare (1%); dolenzia ai polpacci e ai glutei per irritazione radicolare transitoria; e possibile reazione allergica ai farmaci usati (molto rara con gli attuali anestetici locali amidici).<sup>33 34</sup>

### *Periodo espulsivo e post-partum*

L'espletamento del parto di un feto morto non differisce da quello di un feto vivo; tuttavia è bene ricordare alcune peculiarità. Spesso vi può essere una ipocinesia uterina, pertanto potrà essere opportuno l'uso di ossitocina ev. Inoltre, poiché il feto in utero si presenta come una massa inerte, in periodo espulsivo può verificarsi un arresto della progressione o della rotazione interna oppure una distocia di spalla. In questi casi è necessario ricordare che i tessuti di un feto morto sono poco resistenti e sarà quindi opportuno ridurre al minimo le trazioni e qualsiasi manovra ostetrica onde evitare lacerazioni e strappi. Spesso, soprattutto nel II tri-

Tabella 6.3

**Lista delle associazioni genitoriali non professionali di auto-aiuto presenti sul web**

- 
- <http://www.ciaolapo.it>
  - <http://www.mortefetale.it>
  - <http://www.compassionatefreinds.org>
  - <http://www.pilc.org>
  - <http://www.misschildren.org/>
  - <http://www.spals.com/>
  - <http://www.wisc.edu/wissp/>
  - <http://digilander.libero.it/genitoridiunastella/index.htm>
  - <http://www.uk-sands.org/Support/Overview.html>
- 

mestre, si possono presentare ritardi nel secondamento o secondamenti incompleti; in questi casi sarà necessario eseguire il secondamento manuale e/o la revisione della cavità uterina onde evitare il rischio di eccessive perdite di sangue. Anche nel post-partum possono esserci metrorragie da ipotonia dell'utero: è opportuno quindi somministrare farmaci uterotonici (ossitocina, metilergotamina) a scopo sia preventivo che terapeutico.

Inoltre, nei primi giorni del puerperio sarà necessaria l'inibizione della lattazione che solitamente viene eseguita con somministrazione di cabergolina possibilmente prima che insorga la montata latte: basta una singola dose di 1 mg, somministrata entro le 24 ore dal parto, con effetti persistenti per due settimane.<sup>35</sup> Per questa indicazione la cabergolina ha sostituito la bromocriptina a cui, con decreto del 30 marzo 1995, è stata tolta l'indicazione dell'inibizione della lattazione. La cabergolina può causare effetti collaterali come cefalea e vertigini (incidenza inferiore al 10%), talora può anche comparire una marcata forma di astenia, mentre effetti indesiderati minori sono nausea, dolore epigastrico e costipazione. La sicurezza e l'efficacia della cabergolina non sono state ancora confermate nelle pazienti con malattie renali ed epatiche, e poiché i dati attualmente disponibili indicano che l'escrezione biliare rappresenta la via principale di eliminazione del farmaco, se ne sconsiglia l'uso in pazienti con grave insufficienza epatica.<sup>36</sup>

### *Dimissione*

Alla dimissione, la quale dovrebbe avvenire il più precocemente possibile compatibilmente con le esigenze di salute psicofisica della paziente, dovranno essere fornite alla coppia informazioni, anche se preliminari, sulle cause del decesso del loro bambino e si dovrà fissare un appuntamento a distanza di otto settimane nel quale lo staff medico dovrà fornire l'esito dell'autopsia, rispondere alle domande dei genitori e comunicare gli eventuali ulteriori accertamenti da eseguire (ad esempio, esami dell'abortività ripetuta, consulenza genetica) per concludere il percorso diagnostico. È necessario assicurare sempre la presenza di un supporto psicologico e segnalare l'esistenza di associazioni genitoriali non professionali di auto-aiuto presenti sul web (tabella 6.3). Tali associazioni sono gestite per lo più da medici volontari e da genitori che hanno avuto esperienza di morti fetali e il loro obiettivo è quello di offrire un supporto psicologico e strutturato ai genitori che devono affrontare la morte di un figlio in epoca perinatale. Esse producono materiale informativo basato su validi criteri scientifici, met-

tono a disposizione forum web, moderati da medici psicoterapeuti, in cui i genitori possono confrontarsi e chiedere informazioni, elaborano e provvedono alla stampa di materiale informativo da distribuire nei reparti di ostetricia e si adoperano per promuovere e realizzare incontri scientifici tematici e corsi di formazione per la sensibilizzazione del personale medico e ostetrico alla gestione del lutto genitoriale.

## BIBLIOGRAFIA

- Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res* 1996; 40: 235-44.
- Moulder C. Towards a preliminary framework for understanding pregnancy loss. *J Reprod Infant Psychol* 1994; 12: 65-7.
- Friedman T. Women's experience of general practitioner management of miscarriage. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39: 456-8.
- Parkes CM. Bereavement: a study of grief in adult life. London: Tavistock, 1972.
- Oakley A, McPerson A, Roberts H. Miscarriage. Oxford: Fontana, 1984.
- Montoneri C. Morte del feto in gravidanza e intrapartum. In: Di Renzo GC. *Ginecologia e ostetricia*. Vol. 1. Roma: Verduci Editore, 2006; 1038-44.
- MacLennan A. A template for defining a casual relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319: 1054-9.
- Silver RM. Fetal death. *Obstet & Gynaecol* 2007; 109: 153-67.
- NCC-WCH. Clinical guideline. Caesarean section. *ROCG* April 2004.
- Kelly A, Alfirevic Z, Hofmery GJ, Kavanagh J, Neilson JP, Thomas J. Induction of labour in specific clinical situations: generic protocol (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 4.
- Weiner CP. Fetal death. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. *High risk pregnancy management options*. Second Edition. London: WB Saunders, 1999.
- Mackenzie IZ. Labor induction including pregnancy termination for fetal anomaly. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. *High risk pregnancy management options*. Second Edition. London: WB Saunders, 1999.
- Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract & Res Clin Obstet & Gynaecol* 2003; 17: 765-75.
- Kjohede P, Dahle DT, Matthesen L et al. An open prospective randomized study of dinoprostone and gemeprostin second trimester legal abortions. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1994; 73: 316-20.
- Wong KS, Ngai CSW, Wong AYK et al. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. *Contraception* 1998; 58: 207-10.
- Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmaki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second trimester abortion. *Obstet & Gynaecol* 1997; 90: 896-900.
- Frambach T, Muller T, Blissing S, Sutterling M, Dietl J. Termination of third-trimester pregnancy before term with gemeprost vaginal pessaries. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002; 81: 523-6.
- Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. *EJOG* 2006; 125: 3-8.
- De Heus R, Graziosi GCM, Christiaens GCML, Bruinse HW, Mol BWJ. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. *EJOG* 2004; 116: 16-21.
- Le Roux PA, Pahal GS, Hoffman L, Nooh R, El-Refaey H, Rodeck CH. Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *EJOG* 2001; 95: 52-4.
- Dodd J, O'Brien L, Coffery J. Misoprostol for second and third trimester termination of pregnancy: a review of practice at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. *Aust and N Z Jour of Obstet and Gynaecol* 2005; 45: 25-9.
- Mendilcioglu I, Simsek M, Seker PE, Erbay O, Zorlu CG, Trak B. Misoprostol in second trimester and early third trimester for termination of pregnancies with fetal anomalies. *Int Jour Gynaecol and Obstet* 2002; 79: 131-5.
- Chittachareon A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynaecol* 2003; 10: 70-3.
- Bugallo A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine death. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 538-41.
- Fletcher HM, Wharf G, Simeon D et al. Induction of labour with intravaginal misoprostol versus dinoprostone in intrauterine death: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol* 1996; 74: 155-8.
- Sasaki K, Hattori T, Fujisawa T, Takahashi K, Inoue H, Takigawa M. Nitric oxide mediates the interleukin-1 induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit chondrocytes. *J Biochem* 1998; 123: 431-9.
- Piccinini F, Fano RA, Volpe A, Facchinetti F. Ripening of the cervix with sodium nitroprussiate in non pregnant women. *J Soc Gynaecol Investig* 2003; 10: 438-42.

28. Brune B, von Knethen A, Sandau KB. Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 261-72.
29. Nicotera P, Brune B, Bagetta G. Nitric oxide: inducer or suppressor of apoptosis? *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 189-90.
30. Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998; 26: 448-57.
31. Eppel W, Facchinetti F, Schlessner E, Piccinini F, Pizzi C, Gruber DM, Schneider B, Tschugguel W. Second trimester abortion using isosorbide mononitrate in addition to gemeprost compared with gemeprost alone: a double-blind randomized, placebo controlled multicenter trial. *Am J Obstet and Gynaecol* 2005; 192: 856-61.
32. Valle A, Bottino S, Meregalli V, Zanini A. *Manuale di sala parto*. Seconda edizione. Milano: Edi.ermes, 2006; 43-52.
33. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynaecol* 2002; 186: 5069.
34. Lieberman E, O'Donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynaecol* 2002; 186: 5031.
35. Bracco PL, Armentano G, Pellegrini A, Sugliano GC, Tornatore GP. Cabergoline in the inhibition of lactogenesis and suppression of lactopoiesis. *Minerva Ginecol* 1997; 49: 469-73.
36. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 555-74.

## 7. *La morte in utero: aspetti psicologici e relazionali*

MARISA PUGLIESE

La morte in un utero o in epoca perinatale di un bambino è per i genitori un evento traumatico, uno shock emotivo di grande entità che può causare un lutto profondo.<sup>1-4</sup>

Sebbene gli effetti psicosociali conseguenti a questo lutto siano ampiamente riportati in letteratura, ancora oggi la società minimizza o, spesso, ignora questo evento.

Rando<sup>1</sup> elenca circa trenta pregiudizi che complicano il processo del lutto. La morte in utero o in epoca perinatale, infatti, è spesso considerata un evento meno grave della perdita di un bambino in età più avanzata. L'aspettativa sociale e di molti professionisti è che questo lutto si risolva velocemente e che abbia meno conseguenze, rispetto a lutti che si verificano in epoca successiva. Emblematiche di questi pregiudizi sono le frasi, talvolta, comunicate ai genitori da alcuni professionisti nel tentativo di dare sollievo dal dolore: «è stato meglio così», «potete avere altri bambini», «il tempo vi aiuterà», «sarebbe stato peggio se fosse successo più avanti». Il problema è stato colto da alcune società scientifiche che hanno ritenuto di dover inserire alcune delle frasi sopra citate tra quelle da evitare nelle indicazioni sulla gestione del lutto perinatale.<sup>5</sup>

Il mancato riconoscimento sociale di questo lutto lascia i genitori nella solitudine, nella non condivisione. La non legittimazione a dare voce al loro dolore può portare la coppia all'isolamento complicando il processo di elaborazione del lutto.

La formazione del personale in tale ambito è spesso negletta,<sup>6</sup> sebbene la letteratura scientifica abbia messo in luce il ruolo cruciale della gestione dei professionisti in ambito ospedaliero a sostegno del lutto. I motivi di questa negligenza possono essere molteplici e includono i motivi sopra citati, ma anche, forse, il fatto che la morte di un bambino mette il personale, preparato a «dare la vita», di fronte alla propria impotenza, dalla quale si tende a fuggire. Anche psicologi e psichiatri, esperti del settore, soprattutto in Europa, sono scarsamente orientati a questo ambito di intervento e, quando se ne occupano, spesso, utilizzano modelli esplicativi che fanno riferimento a processi di elaborazione psichica che non sempre tengono conto delle caratteristiche di unicità del lutto che consegue alla morte di un figlio.<sup>7</sup> Ancora oggi, infatti, gli studi randomizzati volti a valutare l'efficacia del supporto al lutto in epoca perinatale sono pochi e difficilmente confrontabili a causa delle differenze metodologiche, date anche, probabilmente, dalla complessità delle variabili.<sup>8</sup>

## *Gli effetti psicosociali della morte endouterina*

La morte di un bambino in utero o in epoca perinatale interrompe in modo brusco e violento una nuova fase evolutiva, il processo di genitorialità e il legame di attaccamento appena iniziato.<sup>29</sup> È uno shock emotivo di grande intensità che produce un lutto profondo e pervasivo che viene riportato in seguito alla morte di un figlio in epoche successive.

La maggior parte degli autori concorda nel ritenere che il sostegno al lutto abbia un impatto importante sulla capacità dei genitori e della famiglia di adattarsi alla perdita e di continuare la propria vita.<sup>10-12</sup>

Gli effetti psicologici e relazionali, riportati in letteratura, in seguito a morte perinatale e fetale, che necessitano di un supporto psicosociale sono molteplici. Recentemente Schiff<sup>13</sup> in uno studio condotto su 520 donne ha riscontrato che tra gli eventi più significativi associati a ospedalizzazione per tentato suicidio, nel primo anno dopo il parto, vi è la morte fetale o la morte di un neonato. Le donne con una storia di morte endouterina hanno un'incidenza significativamente maggiore, rispetto ai controlli, di depressione prolungata e di una sintomatologia riferibile a un disturbo post-traumatico da stress (PTSD) nelle gravidanze successive.<sup>11-14-16</sup> Alcuni autori<sup>17</sup> hanno suggerito che l'intensità della sintomatologia ansiosa e depressiva sarebbe correlata al fatto di avere visto e tenuto in braccio il bambino; lo studio ha originato un vivace dibattito ed è ritenuto da alcune madri poco attento ai reali bisogni dei genitori.

Molti studi evidenziano quanto le donne, nel corso delle successive gravidanze, presentino un'estrema preoccupazione legata al timore che il bambino possa morire; ricorrono a un maggior numero di controlli ostetrici, utilizzando in maggior numero le strutture sanitarie. Queste donne sembrano avere bisogno di continue rassicurazioni emotive.<sup>18</sup> Recentemente alcuni autori hanno calcolato che ogni gravidanza, in seguito a morte endouterina e perinatale, abbia un costo di 533 dollari in più rispetto ai controlli.<sup>14</sup> Anche quando la successiva gravidanza è portata a termine con successo, le madri continuano a essere preoccupate. Gli alti livelli di ansia e l'abbassamento del tono dell'umore osservati in queste madri possono interferire con il legame di attaccamento con i figli avuti dopo l'esperienza di perdita. Bambini nati, dopo una precedente esperienza esitata in una morte perinatale, mostrerebbero un attaccamento con le loro madri di tipo disorganizzato.<sup>19-20</sup>

Gli studi sugli effetti del lutto sui padri sono pochi e la variabilità metodologica spesso non li rende confrontabili. Studi qualitativi evidenziano le stesse risposte al lutto, eccetto che per il senso di colpa, maggiormente presente nelle madri.<sup>21-22</sup> I padri tendono a sopprimere le loro emozioni, rispondendo alla richiesta sociale che assegna loro un ruolo di sostegno nei confronti della compagna. L'esigenza di molte donne è invece quella di poter condividere il loro dolore con il compagno.<sup>23</sup> Gli studi quantitativi riportano che anche gli uomini possono riportare una sintomatologia da PTSD. La sintomatologia ansiosa e depressiva sarebbe presente, ma di minore livello rispetto alle madri.<sup>24</sup>

Uno degli aspetti, ritenuto di grande rilievo da alcuni autori, è che la morte di un neonato colpisce entrambi i genitori, che sperimentano simultaneamente un grande senso di perdita. Possono venire meno le risorse psicologiche necessarie per il sostegno reciproco. La diversità con cui uomini e donne percepiscono la situazione può creare incomprensioni nella coppia, che possono coinvolgere tutto il sistema familiare.<sup>10-20</sup> L'interdipendenza di fattori quali le risorse personali, le reazioni individuali al lutto, le strategie di «coping», il funzionamento familiare e della coppia incidono sulle capacità di far fronte all'evento e quindi sull'«outcome».<sup>14</sup>

Le persone e le coppie con più risorse, in grado di riconoscere e valutare i propri bisogni, sono quelle che riescono a utilizzare meglio la rete di supporto che è loro offerta. Particolare

attenzione va posta alle persone che presentano già al momento del parto difficoltà di ordine psicologico, relazionale e sociale rilevabili con un'accurata anamnesi.<sup>25</sup> Ansia e stress dovrebbero essere presi in considerazione dai professionisti nel corso delle visite prenatali, in seguito a morte fetale,<sup>26</sup> al fine di intervenire tempestivamente sui livelli di stress che, oltre a creare un'importante sofferenza della donna, possono giocare un ruolo importante nel processo di genitorialità e sullo sviluppo emotivo del bambino.<sup>14</sup> Alcuni dati epidemiologici, sebbene non recenti, riportano che nella maggior parte dei casi i sintomi di PTSD si risolverebbero dopo due-tre anni.<sup>27</sup> Va sottolineato, tuttavia, che la metà delle donne con morte fetale, secondo alcune casistiche, ha una nuova gravidanza entro dodici mesi. Questo può riattivare e intensificare la sintomatologia ansiosa e traumatica non ancora superata, soprattutto in donne maggiormente vulnerabili.<sup>19</sup>

### *Le risposte al lutto*

Le risposte al lutto sono soggettive e basate su interazioni complesse di molti fattori psicologici quali le caratteristiche di personalità di chi subisce il lutto, la personalità e ruolo della persona deceduta, la natura e significato della relazione persa, le circostanze della morte e fattori familiari, sociali e culturali specifici.<sup>1-47</sup> Molti autori, pur tenendo conto della soggettività delle risposte al lutto, hanno identificato alcune fasi attraverso cui «passano» i genitori.<sup>134</sup>

Dopo la comunicazione dell'assenza di battito, il genitore è in una *fase di shock* di grande intensità. I genitori spesso appaiono confusi, storditi e talvolta sembrano non comprendere cos'è loro successo, possono manifestare idee di sconcerto. È la *fase dell'evitamento-diniego*; in questa fase è possibile osservare esplosioni di rabbia, talvolta, anche episodi di depersonalizzazione, derealizzazione. Occasionalmente possono essere osservate anche accettazioni «intellettuali» della morte, in cui le risposte emotive sono negate. I genitori possono sperimentare ansia generalizzata, panico. Queste sensazioni possono essere croniche o intermittenti. La rabbia è una risposta sempre presente, talvolta può essere rivolta verso i professionisti. Particolare attenzione va posta al senso di colpa, spesso presente nei genitori, che se non affrontato e gestito può essere una risposta emotiva pervasiva. È abbastanza frequente che il genitori si sentano responsabili dell'accaduto. In questa fase le comunicazioni date ai genitori possono non essere recepite, o comprese parzialmente. È importante, quindi, non dare troppe informazioni contemporaneamente e avere la disponibilità a frequenti colloqui, affinché si abbia la certezza che i genitori abbiano compreso quanto loro detto.

La fase di shock è seguita dalla fase dell'accettazione;<sup>1</sup> la morte è stata riconosciuta e le reazioni alla perdita sono acute. In questa *fase di accettazione cognitiva* dell'evento le risposte emotive possono essere caratterizzate da innumerevoli reazioni, tra cui rabbia, tristezza, ansia, depressione, diniego, incredulità, ricerca di un significato, manifestazioni fisiche di malessere. Le emozioni possono essere estreme e variare in un intervallo di tempo molto breve.

A questa fase segue a distanza di mesi o anni la *fase della riorganizzazione*.<sup>134</sup> È la fase in cui è descritto un graduale declino del dolore pervasivo sperimentato dai genitori, a cui segue un graduale «rientro» emozionale e sociale nella vita di tutti i giorni. In questa fase possono essere ancora presenti reazioni e sentimenti precedentemente descritti, quali la colpa. È da segnalare che i tempi di elaborazione sono soggettivi e dipendono dall'interdipendenza di molti fattori, come spesso ribadito in precedenza.

Ancora oggi non esiste una definizione univoca tra i vari autori relativa al concetto di elaborazione. Il processo di elaborazione del lutto è, infatti, un fenomeno estremamente com-

plesso.<sup>1 2 7 28</sup> Elaborare significa letteralmente «andare oltre». Secondo Freud,<sup>29</sup> il primo a occuparsi del fenomeno, il lutto è una risposta emotiva alla perdita. Dal lutto si «esce» attraverso un processo di elaborazione psichica, o di «lavoro del lutto». Un blocco nel lavoro del lutto, secondo Freud, porta alla melanconia, che insorge quando il soggetto sente l'oggetto perduto come parte ineliminabile di sé da cui non può separarsi se non separandosi da se stesso. In questo caso il dolore del lutto da normale diventa patologico. Un figlio, tuttavia, per i genitori è parte del proprio sé.<sup>1 2 7 9</sup> Secondo i modelli psicoanalitici tradizionali, quindi, l'elaborazione del lutto presuppone il distacco emozionale dalla persona deceduta e il successivo reinvestimento in altre relazioni.

Gli studi condotti negli ultimi 25 anni, tuttavia, hanno messo in luce quali siano i reali bisogni dei genitori dopo la morte di un figlio evidenziando come i vecchi modelli non riflettano e non siano esplicativi dell'unicità del vissuto dei genitori.<sup>7 30 31</sup> Rando<sup>1</sup> ha messo in evidenza che i criteri previsti dai modelli tradizionali, volti a definire un lutto patologico o non risolto, sono di fatto componenti fisiologiche dell'elaborazione del lutto in seguito alla morte di un figlio. Secondo Rando il legame con un figlio è unico, è un prolungamento del proprio sé e non ci può essere, dopo la sua morte, un reinvestimento in un'altra relazione. Anche in presenza di altri figli il vuoto lasciato da bambino morto non può essere colmato. È ampiamente riportato in letteratura, ed è facilmente osservabile da un punto di vista clinico, quanto i genitori abbiano bisogno per poter elaborare il lutto di mantenere viva la memoria del figlio deceduto, di condividere la loro esperienza con altri genitori, di crearsi una narrazione della loro storia. I nuovi modelli sottolineano l'importanza per i genitori di poter riconoscere che il legame emozionale con il figlio deceduto non può essere sostituito.<sup>7</sup> Lo scopo degli operatori è, pertanto, quello di aiutare i genitori a trovare un'adeguata collocazione emotiva del bambino deceduto nella loro vita, mantenendo vivo il ricordo.<sup>7</sup>

### *La gestione dei professionisti*

Nella nostra società la morte di un bambino è considerata un evento innaturale, emotivamente inaccettabile. Il dolore che consegue alla morte di un figlio ha caratteristiche uniche ed è considerato da molti il più intenso dei dolori, la cui gestione necessita di interventi individualizzati, che tengano conto dei bisogni specifici dei genitori e della famiglia.<sup>9 11 30-32</sup> L'intervento, pertanto, deve essere sempre adattato alle singole circostanze della morte, alla storia personale dei genitori, agli aspetti etici, culturali, religiosi del nucleo familiare. È importante per gli operatori, pertanto, valutare cosa è meglio per ogni singola circostanza, tenendo conto di bisogni, desideri e aspettative dei genitori.

La maggior parte degli autori concorda nel ritenere che la gestione dei professionisti incida sull'intensità delle reazioni al lutto e sulla sua elaborazione. Il tempo trascorso in ospedale, dopo la morte del bambino, è infatti l'unica opportunità per i genitori di vedere, toccare e quindi crearsi un ricordo del proprio bambino.<sup>24 29 30</sup> Senza un ricordo, senza un'immagine, senza una rappresentazione del bambino, l'elaborazione è resa più difficile. I genitori, spesso, hanno bisogno di essere aiutati dai medici o dall'ostetrica su come approcciarsi al bambino; talvolta possono essere preoccupati e spaventati all'idea di vederlo. Emotivamente può essere una realtà inaccettabile, che non si vorrebbe «vedere». Alcuni genitori si rammaricano di non aver visto o potuto tenere in braccio il bambino, in quanto nessuno l'ha loro proposto. Oppure, dopo un'iniziale proposta, l'invito non è stato ripetuto. Va ricordato che i genitori sono in una fase di shock e che le informazioni dovrebbero essere ripetute in momenti diversi, in quanto

possono non essere comprese. È importante, pertanto, che i professionisti aiutino e, talvolta, incoraggino i genitori a esplorare qual è l'opzione migliore per loro. Porsi su una dimensione relazionale e comunicativa è fondamentale a tal scopo. È importante, quindi, per gli operatori sanitari una conoscenza degli aspetti psicologici della morte in utero, affinché vi sia adeguato riconoscimento dei bisogni emotivi dei genitori.<sup>1 7 9 28 30 33</sup>

Una *care* qualificata, sensibile e attenta, basata su una dimensione relazionale e un'adeguata comunicazione, ha un impatto positivo sul vissuto dei genitori. Una «*care* fredda», caratterizzata da una mancanza di informazioni, dall'assenza di riconoscimento delle esperienze fisiche ed emotive dei genitori, contribuisce a intensificare il dolore, il senso di colpa, e può creare incomprensioni con il personale.<sup>2 5 21 22 32-35</sup>

Attualmente la letteratura specialistica esistente è quasi esclusivamente angloamericana. Non esistono studi sull'elaborazione del lutto transculturali. Per tale motivo le linee-guida proposte dalle società scientifiche internazionali sottolineano l'importanza di adattare le indicazioni che seguono agli aspetti personali, sociali, culturali e religiosi del gruppo di appartenenza.<sup>5 6</sup>

---

### **Indicazioni che possono aiutare i genitori a dare un senso di realtà alla morte, ad affrontare il dolore e a elaborare il lutto**

---

#### **Principi generali**

- Il sostegno deve essere adattato alle singole circostanze della morte, alla storia personale dei genitori, agli aspetti etici, culturali, religiosi del nucleo familiare
- I professionisti devono essere consapevoli che sentimenti legati all'insuccesso quali senso di colpa, incertezza e impotenza possono portare lo staff ad allontanarsi e a evitare i genitori impedendo un colloquio aperto con la famiglia del bambino morto
- Spesso i genitori mostrano reazioni di dolore acuto, come disturbi somatici, senso di colpa, ostilità e perdita della capacità di ricoprire il proprio ruolo
- Deve essere lasciato spazio alla fase iniziale del dolore
- Le informazioni dovrebbero essere date a entrambi i genitori
- Dovrebbe essere offerta la possibilità di ripetuti colloqui con gli stessi professionisti (staff specifico). Visitare quotidianamente i genitori durante la permanenza in ospedale

#### **Il contesto**

- Dare le informazioni in un ambiente tranquillo, non in presenza di altre pazienti
- La donna e il suo compagno dovrebbero essere aiutati a valutare il proprio bisogno e desiderio di stare da soli in una stanza

#### **I tempi**

- Potrebbe essere utile rimandare di un poco la discussione con la paziente sull'organizzazione del parto. Discutere con i genitori le modalità e il timing del parto
- Non dare troppe informazioni nello stesso momento, ma frammentarle
- Le stesse informazioni possono essere richieste più volte dai genitori

#### **La comunicazione**

- La comunicazione deve essere chiara e onesta
  - Non usare con i genitori termini quali «feto», «prodotto del concepimento»; utilizzare il termine «bambino/a»
  - Sarebbe importante utilizzare materiale scritto anche per fornire informazioni relative al supporto psicosociale (come gruppi di supporto)
  - Richiedere sempre la presenza della mediatrice culturale in caso i genitori non comprendano l'italiano
  - Il medico fornisce comunicazioni riguardanti l'autopsia. Nel colloquio successivo alla dimissione, consegna una relazione clinica dettagliata sulla storia del bambino, risponde alle domande dei genitori, comunica ai genitori eventuali controlli da fare (consulenza dal genetista, ecc.) e le date di eventuali altre visite
-

- Discutere anticipatamente con i genitori delle difficoltà che potrebbero incontrare nel comunicare le notizie sulla morte del bambino agli altri figli, alla famiglia. I genitori, in questa fase, potrebbero avere una difficoltà a ricoprire il proprio ruolo genitoriale

### Misure di supporto farmacologico

- L'utilizzo di sedativi e analgesici deve servire ad alleviare il dolore, ma non deve interferire con il processo doloroso del lutto

### È importante aiutare i genitori ad avere dei ricordi del proprio bambino

- Offrire ai genitori la possibilità di vedere, toccare e trascorrere un po' di tempo con il bimbo
- Valutare sempre le condizioni del feto. In caso siano presenti malformazioni sarebbe opportuno renderle meno evidenti (vestire il bambino)
- Offrire la possibilità di scattare fotografie e conservare ricordi (braccialetto, impronte del piede, una ciocca di capelli, i certificati di nascita e di morte, ecc.)
- Assicurarsi che i genitori trovino un sostegno nelle proprie famiglie e negli amici
- Offrire informazioni preliminari su come affrontare le situazioni o i momenti difficili

### Follow-up dei genitori

- Sarà pianificato con un intervento multidisciplinare integrato coordinato da un professionista
- Fissare un appuntamento 4-6 settimane dopo il decesso
- Assicurarsi che sia possibile offrire il supporto di uno psicologo che valuti l'evoluzione dell'elaborazione del lutto e definisca un programma di follow-up con la coppia e/o la famiglia

## BIBLIOGRAFIA

1. Rando TA. Parental loss of a child. Champaign: Research Press Company, 1986.
2. Leon I.G. When a baby dies. Psychotherapy for pregnancy and newborn loss. New Haven: Yale University Press, 1990.
3. Bowlby J. Attachment and loss: separation, anxiety and anger. Vol. 2. New York: Basic Books, 1973.
4. Parkes CM, Weiss RS. Recovery from bereavement. New York: Basic Books, 1983.
5. Canadian Society Statement. Guideline for Health care professionals supporting families experiencing a perinatal loss. Paediatrics & Child Health 2001; 6 (71): 469-77.
6. Perinatal Mortality Special Interest Group. Perinatal society of Australia and New Zealand perinatal mortality audit guideline. Section 3: Psychological and social aspects of perinatal bereavement. 2004.
7. Davies R. New understandings of parental grief: literature review. J of Advanced Nursing 2004; 46: 506-13.
8. Chamber HM, Chan FY. Support for women/families after perinatal death. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2:CD000452.
9. Leon I.G. The psychoanalytic conceptualization of perinatal loss: a multidimensional model. Am J Psychiatry 1992; 149: 1464-72.
10. Armstrong DS. Impact of prior perinatal loss on subsequent pregnancies. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004; 33: 765-73.
11. Callister LC. Perinatal loss: a family perspective. J of Perinatal & Neonatal Nursing 2006; 20: 227-34.
12. Capitolo KL. Evidence for healing interventions with perinatal bereavement. MCN Am Matern Child Nurs 2005; 30: 389-96.
13. Schiff MA, Grossman DC. Adverse perinatal outcomes and risk for postpartum suicide attempt in Washington State, 1987-2001. Pediatrics 2006; 118: 669-75.
14. Côté-Arsenault D. Threat appraisal, coping, and emotions across pregnancy subsequent to perinatal loss. Nurs Res 2007; 56: 108-16.
15. Hutti MH, Armstrong DS, McClain-Patton CA, Taylor RW. (In review). Healthcare utilization in a pregnancy following perinatal loss. In press.
16. Turton P, Hughes P, Evans CDH, Fainman D. Incidence correlates and predictors of post-traumatic stress disorders in the pregnancy after stillbirth. British J of Psychiatry 2001; 178: 556-60.
17. Hughes P, Turton P, Hopper E, Evans CD. Assessment of guidelines for good practice in psychosocial care of mothers after stillbirth: a cohort study. Lancet 2002; 360: 114-8.
18. Côté-Arsenault D. The influence of perinatal loss on anxiety in multigravidas. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003; 32: 623-9.
19. Hughes P, Turton P, Hopper E, McGauley GA, Fonagy P. Disorganised attachment behaviour among infants born subsequent to stillbirth. J Child Psychol Psychiatry 2001; 42: 791-801.
20. Hughes PM, Turton P, Evans CD. Stillbirth as risk factor for depression and anxiety in the subsequent pregnancy: cohort study. BMJ 1999; 318: 1721-4

21. Conway K, Russel G. Couples grief and experience of support in the aftermath of miscarriage. *British J of Medical Psychology* 2000; 73: 531-45.
22. Hutti MH. Social and professional support. Needs of families after perinatal loss. *JOGNN* 2005; 34: 630-8.
22. Saflund K, Wredling R. Differences within couples' experience of their hospital care and well-being three months after experiencing a stillbirth. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2006; 85; 1193-9.
23. Badenhorst W, Riches S, Turton P, Hughes P. The psychological effects of stillbirth and neonatal death on fathers: systematic review. *J. Psychosom Obstet Gynaecol* 2006; 27: 245-56.
24. Forrest GC, Standish E, Baum JD. Support after perinatal death: a study of support and counselling after perinatal bereavement. *BMJ* 1981; 285: 1475-9.
25. Côté-Arsenault D, Donato KL, Earl SS. Watching & worrying: early pregnancy after loss experiences. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2006; 31: 356-63.
26. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1705-13.
27. Maciejewski PK, Zhang B, Block SD, Prigerson HG. An empirical examination of the stage theory of grief. *JAMA* 2007; 297 (7): 716-23. Erratum in: *JAMA* 2007; 297: 2200.
28. Freud S. *Lutto e melanconia* (1915). In: *Id. Opere. Vol. VIII.* Torino: Boringhieri, 1976.
29. Gold KJ. Navigating care after a baby dies: a systematic review of parent experiences with providers. *Journal of Perinatology* 2007; 27: 230-7.
30. Trulsson O, Rådestad I. The silent child: mothers' experiences before, during, and after stillbirth. *Birth* 2004; 31: 189-95.
31. Gold KJ. Navigating care after a baby dies: a systematic review of parent experiences with health providers. *J Perinatol* 2007; 27: 230-7.
32. Saflund K, Sjogren B, Wredling R. The role of caregivers after a stillbirth: views and experiences of parents stillbirth. *Birth* 2004; 31: 132-7.
33. Wilson ER. Parents' support of their other children after a miscarriage or perinatal death. *Early Human Dev* 2001; 61; 55-6.



## 8. *Natimortalità e audit: aspetti medico-legali*

ALESSANDRA DE PALMA

### *Audit in caso di nato morto: aspetti medico-legali*

Ogni evento di natimortalità può, purtroppo, innescare un contenzioso medico-legale se non un'ipotesi di reato. Di fatto tutti i casi di «nato morto» in cui non siano evidenti condizioni materne o fetali o placentari capaci di produrre l'evento avverso dovrebbero essere considerati come «eventi sentinella» e attivare una procedura di «risk management».

In questo caso la raccolta di informazioni e la loro registrazione deve essere effettuata non appena si verifica l'evento (o almeno il prima possibile), perché un report tempestivo sull'accadimento permette di raccogliere elementi di rilievo ed eventuali dichiarazioni testimoniali correlate.

L'abitudine all'identificazione degli eventi avversi, anche se codificati come non prevenibili alla successiva analisi, oltre a rappresentare una preziosissima fonte di informazioni di carattere scientifico, indispensabile per la comprensione dell'etiopatogenesi del fenomeno, permette di rispondere al comune problema di dimostrare a posteriori la correttezza e la conformità alle buone pratiche delle condotte sanitarie, magari dopo diversi anni dai fatti, con il risultato che alcune situazioni foriere di contenzioso, ma difendibili, non possono invece essere adeguatamente supportate per la mancanza di rilevazioni contemporanee o immediatamente successive all'accadimento.

L'avvio, nell'immediatezza del parto con un bambino nato morto, delle opportune rilevazioni e degli approfondimenti del caso (compreso l'audit, strumento imprescindibile per molteplici motivi), permette una fotografia dell'accaduto basata su evidenze aggiornate, utilizzabili anche in ambito giudiziale (nella malaugurata ipotesi in cui dovesse aprirsi una vertenza giudiziaria, penale e/o civile) ed extragiudiziale.

Ciò consente di gestire adeguatamente il caso, la comunicazione e la relazione con le persone interessate, segnatamente con i genitori: l'onestà e la trasparenza rappresentano il comportamento più corretto, anche per facilitare una composizione equa e tempestiva (quando richiesta e appropriata), della vicenda con risvolti di colpa professionale medica.

Tale modalità risulta essere la migliore per tutti coloro che sono coinvolti nell'accaduto: genitori e familiari tutti, professionisti e struttura sanitaria (basti pensare alla ricaduta negativa in termini d'immagine nei casi di cattiva gestione della comunicazione istituzionale pubblica e alle relative campagne mediatiche).

Gli eventi avversi gravi, specie se identificati come potenzialmente forieri di un contenzioso e gli accadimenti di rilievo per il loro impatto psicoemotivo, quale appunto la natimortalità, dovrebbero essere esaminati precocemente, grazie a un sistema di segnalazione spontanea da parte degli operatori (*incident reporting*), quando gli accadimenti relativi sono ancora vivi nella memoria del personale coinvolto e la sequenza degli eventi ricordata chiaramente.

I professionisti vanno ascoltati per assumerne le dichiarazioni (e anche per manifestare loro l'interessamento dell'organizzazione nei loro confronti); è inoltre molto importante renderli edotti di un potenziale contenzioso, quando ve ne siano gli estremi, per prepararli psicologicamente a tale evenienza, sebbene l'azienda sanitaria possa non avere ancora ricevuto alcuna nota di reclamo o richiesta di risarcimento e possa non riceverla per molti mesi o addirittura per anni.

Il timore di ripercussioni sul piano della responsabilità (penale, civile, disciplinare),\* da parte dei professionisti, non li incoraggia certo a effettuare segnalazioni spontanee, tanto meno precoci, né a promuovere approfondimenti (quali ad esempio la Root Cause Analysis) o a effettuare audit, che richiedono il confronto, la condivisione e talvolta l'ammissione di errori professionali: il mancato utilizzo però di tali strumenti comporta che le conoscenze che si potrebbero trarre dall'evento avverso e i conseguenti benefici che ne scaturirebbero in termini di miglioramento dell'assistenza non potrebbero mai realizzarsi.

Se un membro dell'equipe rischia anche solo un'azione disciplinare è assai poco probabile che sia disposto ad ammettere di avere commesso un errore e che si prodighi per conoscerne e farne conoscere ad altri le cause; in merito, il principio di equità impone che ogni disciplina e professione sanitaria sia trattata alla stessa maniera e che l'organizzazione sanitaria incentivi tutto il personale a segnalare gli incidenti senza il timore di azioni disciplinari o di ripercussioni di altro genere, come primo essenziale passo di miglioramento delle conoscenze. Lo stesso dicasi per l'effettuazione degli audit.

Il principale ostacolo, legato soprattutto all'obbligo della denuncia di reato all'autorità giudiziaria da parte degli operatori sanitari, possiede qualche fondamento, né la direzione aziendale può «garantire» l'immunità: ma ciò può essere reso indipendente dal sistema di segnalazione interna, di analisi delle cause e dall'effettuazione di audit.

Il *referto*, la cui enunciazione generale si trova nell'articolo 365\*\* del Codice penale, contiene

\* Il concetto di responsabilità in ambito giuridico presuppone quello di atto illecito; la responsabilità che ne consegue può essere di tipo penale, civile e disciplinare (amministrativa verso l'ente da cui si dipende e deontologica). In ambito penale la responsabilità è sempre personale (in base all'art. 27 della Costituzione, che recita: «La responsabilità penale è personale. L'imputato non è considerato colpevole sino alla condanna definitiva...»).

Come è noto non esiste un reato di responsabilità professionale sanitaria nel nostro sistema giuridico e quindi in campo penalistico la responsabilità professionale degli operatori della salute è ricondotta a due fattispecie: le lesioni personali colpose (art. 590 C.p.) e l'omicidio colposo (art. 589 C.p.); nel caso della natimortalità l'ipotesi di reato sarebbe eventualmente quest'ultima. La responsabilità civile può essere di tipo contrattuale (ex art. 1218 C.c.) e si integra quando si viola il contratto, in questo caso stipulato con il cittadino utente del Servizio Sanitario Nazionale di assisterlo e curarlo al meglio, oppure extracontrattuale (ex art. 2043 C.c.), che deriva dall'aver causato ad altri per dolo o per colpa un danno ingiusto, che va pertanto risarcito (questa fattispecie di responsabilità però non riguarda i professionisti dipendenti o convenzionati con la struttura pubblica). Per il sanitario che opera in un'azienda sanitaria pubblica, la responsabilità civile, in virtù dell'art. 28 della Costituzione, si estende all'ente pubblico che risponde per il proprio dipendente, fatta salva la possibilità di ricorrere alle compagnie di assicurazione con la stipula di polizze che coprono la responsabilità professionale, con esclusione del dolo e il diritto di rivalsa nei casi di colpa grave, in virtù della normativa sul pubblico impiego.

\*\* Art. 365 Codice penale (Omissione di referto): «Chiunque, avendo nell'esercizio di una professione sanitaria prestato la propria assistenza od opera in casi che possono presentare i caratteri di un delitto pel quale si debba procedere d'ufficio, omette o ritarda di riferirne all'Autorità indicata nell'art. 361, è punito con la multa fino a euro 516 [...] Questa disposizione non si applica quando il referto esporrebbe la persona assistita a procedimento penale».

i principi che informano, per gli operatori sanitari, anche l'obbligo della denuncia di reato, cui i dipendenti dell'azienda USL sono tenuti ai sensi dell'art. 361.\* L'obbligo del referto riguarda gli esercenti un servizio di pubblica necessità (ex art. 359 C.p.), cioè i liberi professionisti (vale a dire gli operatori sanitari svincolati da qualsiasi rapporto di dipendenza o di convenzione con la pubblica amministrazione, che rivestono invece la qualifica di pubblici ufficiali\*\* ai sensi del C.p., secondo la più costante giurisprudenza).

L'omessa denuncia di reato è un delitto perseguibile d'ufficio,\*\*\* viene cioè annoverata fra i reati più gravi, quelli in cui è lo Stato il soggetto danneggiato e vi è pertanto un interesse pubblico a perseguirli. Tale omissione configura quindi un'evenienza di rilevanza penale particolarmente grave per il pubblico dipendente e le indicazioni procedurali sono contenute negli artt. 331\*\*\*\* e 332\*\*\*\*\* del Codice di procedura penale.

L'obbligo della denuncia di reato scatta per gli operatori, a maggior ragione per la direzione sanitaria, quando si integri l'ipotesi di un reato procedibile d'ufficio, vale a dire in casi codificati dalla legge, fra i quali figura l'omicidio colposo: devono però ravvisarsi, nel caso concreto, elementi che ne facciano sospettare la sussistenza, altrimenti ogni caso di nato morto dovrebbe essere denunciato all'autorità giudiziaria.

Comunque, la diffusissima «credenza popolare» che la paura di controversie legali favorisca l'occultamento degli errori medici (dove con tale termine si intende dire in medicina) da parte dei professionisti, sembra non trovare alcun tipo di evidenza scientifica nei numerosissimi studi di settore.\*\*\*\*\*

Peraltro, la normativa attualmente in vigore (e promulgata già diversi anni orsono), impone l'effettuazione di indagini che aiutino ad aumentare le conoscenze; basti pensare al disposto

\* Art. 361 Codice penale (Omessa denuncia di reato da parte del pubblico ufficiale): «Il pubblico ufficiale, il quale omette o ritarda di denunciare all'Autorità giudiziaria, o ad un'altra Autorità che a quella abbia obbligo di riferirne, un reato di cui ha avuto notizia nell'esercizio o a causa delle sue funzioni, è punito con la multa da euro 30 a euro 516 [...] Le disposizioni precedenti non si applicano se si tratta di delitto punibile a querela della persona offesa».

\*\* Art. 357 Codice penale (Nozione del pubblico ufficiale): «Agli effetti della legge penale, sono pubblici ufficiali coloro i quali esercitano una pubblica funzione legislativa, giudiziaria o amministrativa. Agli stessi effetti è pubblica la funzione amministrativa disciplinata da norme di diritto pubblico e da atti autoritativi, e caratterizzata dalla formazione e dalla manifestazione della volontà della pubblica amministrazione o dal suo svolgersi per mezzo di poteri autoritativi o certificativi».

\*\*\* L'unica esimente che autorizza l'operatore sanitario dipendente da una struttura pubblica a omettere la denuncia di reato all'autorità giudiziaria si presenta quando essa esporrebbe l'operatore stesso o un suo prossimo congiunto a un grave e inevitabile nocumento nella libertà e nell'onore (ex art. 384 c.p.), in sostanza quando è l'operatore sanitario che ha commesso il reato perseguibile d'ufficio, perciò non gli si impone di autodenunciarsi né di denunciare un suo familiare, qualora abbia commesso un reato perseguibile d'ufficio di cui l'operatore sanitario abbia avuto notizia o per il quale abbia dovuto intervenire prestando la propria attività professionale.

\*\*\*\* Art. 331 Codice di procedura penale (Denuncia da parte di pubblici ufficiali e incaricati di un pubblico servizio): «1. [...] i pubblici ufficiali e gli incaricati di un pubblico servizio che, nell'esercizio o a causa delle loro funzioni o del servizio, hanno notizia di un reato perseguibile di ufficio, devono farne denuncia per iscritto, anche quando non sia individuata la persona alla quale il reato è attribuito. 2. La denuncia è presentata o trasmessa *senza ritardo* al pubblico ministero o a un ufficiale di polizia giudiziaria. 3. Quando più persone sono obbligate alla denuncia per il medesimo fatto, esse possono anche redigere e sottoscrivere un unico atto».

\*\*\*\*\* Art. 332 Codice di procedura penale (Contenuto della denuncia): «1. La denuncia contiene la esposizione degli elementi essenziali del fatto e indica il giorno dell'acquisizione della notizia, nonché le fonti di prova già note. Contiene inoltre, quando è possibile, le generalità, il domicilio e quanto altro valga alla identificazione della persona alla quale il fatto è attribuito, della persona offesa e di coloro che siano in grado di riferire su circostanze rilevanti per la ricostruzione dei fatti».

\*\*\*\*\* T. Baker. The Medical Malpractice Myth. Chicago: The University Chicago Press, 2005; 95-8. L.L. Leape, D.M. Berwick. Five Years After To Err Is Human, What Have We Learned? JAMA 2005; 293 (19): 2384-90.

di cui al DPCM 9 luglio 1999\* (obbligo, fra l'altro, di effettuare l'autopsia a scopo di riscontro diagnostico e di predisporre la cartella clinica neonatale, anche nei casi di natimortalità) e al DM Sanità 349/2001 sui contenuti e sulle modalità di compilazione del certificato di assistenza al parto (CedAP), come strumento utilizzabile ai fini statistici e di sanità pubblica, in quanto contiene le informazioni indispensabili (sociodemografiche sul/sui genitore/i, informazioni sulla gravidanza, sul parto e sul neonato; informazioni sulle cause di natimortalità; sulla presenza di malformazioni), fermo restando che le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano possono prevedere, nel rispetto della normativa sulla privacy (all'epoca, di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675 e successive integrazioni, oggi di cui al D.Lgs. 196/2003), ulteriori informazioni da rilevarsi attraverso il certificato di assistenza al parto.\*\*

---

\* Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri – 9 luglio 1999 – Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica. «Art. 1. Accertamenti per la diagnosi precoce delle malformazioni. 1. I neonati sono sottoposti a visita medica da parte del pediatra o del neonatologo allo scopo di accertare eventuali malformazioni e di identificare soggetti a rischio di difetti dello sviluppo, che dovranno essere seguiti con maggiore attenzione, nei mesi successivi alla nascita, in idonee strutture. 2. La visita medica deve essere eseguita, per i nati vivi, entro le prime ore dalla nascita e ripetuta prima della dimissione. *Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie. La visita medica comprende l'anamnesi familiare per difetti congeniti, l'anamnesi materna, l'anamnesi del travaglio di parto e dei primi momenti di adattamento alla vita extrauterina, l'esame obiettivo dettagliato. L'esito degli accertamenti anamnestici, obiettivi e strumentali, anche in caso di risultato negativo deve essere registrato nella cartella neonatale di tutti i nati, vivi o morti.* 3. In caso di sospetto di difetti congeniti o patologia malformativa, formulato dal pediatra o dal neonatologo, il neonato viene inviato, per le ulteriori indagini, ai centri di riferimento individuati dalle regioni e dalle province autonome di Trento e di Bolzano nella struttura ospedaliera che comprende: a) centri specialistici con competenze di genetica medica; b) centri specialistici per indagini strumentali di specifici organi e apparati (cuore, rene, apparato locomotore, sistema nervoso, apparato visivo, apparato uditivo, ecc.). 4. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con il contributo dell'osservatorio epidemiologico territoriale, attuano programmi di ricerca epidemiologica sulle malformazioni congenite, afferendo a specifici registri regionali, interregionali e delle province autonome; i relativi dati confluiscono in un registro nazionale sulle malformazioni congenite, tenuto presso l'Istituto Superiore di Sanità».

\*\* Ministero della Sanità – Decreto 16 luglio 2001, n. 349 – Regolamento recante: «Modificazioni al certificato di assistenza al parto, per la rilevazione dei dati di sanità pubblica e statistici di base relativi agli eventi di nascita, alla nati-mortalità ed ai nati affetti da malformazioni» (pubblicato nella GU n. 218 del 19/9/2001). «Art. 1. – 1. È approvato il nuovo certificato di assistenza al parto, in seguito denominato "certificato", quale strumento utilizzabile ai fini statistici e di sanità pubblica, secondo l'allegato schema esemplificativo di base che costituisce parte integrante del presente regolamento. 2. Il certificato, che contiene almeno le informazioni riportate nello schema allegato, è composto delle seguenti sezioni: sezione generale; sezione A: informazioni socio-demografiche sul/sui genitore/i; sezione B: informazioni sulla gravidanza; sezione C: informazioni sul parto e sul neonato; sezione D: informazioni sulle cause di nati-mortalità; sezione E: informazioni sulla presenza di malformazioni. 3. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano possono prevedere, nel rispetto della normativa di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675, e successive integrazioni, ulteriori informazioni da rilevarsi attraverso il certificato, fermo restando il suo contenuto informativo di base richiamato nel comma 2. 4. Il certificato viene redatto, non oltre il decimo giorno dalla nascita, a cura dell'ostetrica/o o del medico che ha assistito il parto o del medico responsabile dell'unità operativa in cui è avvenuta la nascita per le sezioni A, B e C, ed a cura del medico accertatore per le sezioni D ed E. 5. L'originale del certificato viene conservato presso la direzione sanitaria degli istituti di cura pubblici e privati in cui è avvenuto il parto. 6. Nei casi di nascita avvenuta a domicilio o in struttura diversa da istituto di cura pubblico o privato, il certificato deve essere consegnato dall'ostetrica/o o dal medico che ha assistito il parto all'azienda USL di evento, non oltre il decimo giorno dall'evento nascita. 7. I direttori sanitari delle aziende ospedaliere autonome, dei policlinici universitari, degli IRCCS trasmettono almeno trimestralmente le informazioni contenute nel certificato alle regioni e province autonome di appartenenza. 8. I direttori sanitari degli istituti di cura pubblici e privati trasmettono tempestivamente alle aziende USL di evento le informazioni contenute nei certificati. 9. Le aziende USL di evento inviano almeno trimestralmente alla regione o alla provincia autonoma di appartenenza le informazioni contenute nel certificato. 10. Le

È quindi non solo auspicabile, ma sarebbe doveroso e obbligatorio *ex lege*, procedere agli esami autoptici\* che portino, possibilmente, a chiarire la causa o le cause della morte.

Il corredo degli accertamenti rappresentato da materiale iconografico (ad esempio, fotografie del nato morto e/o filmato delle operazioni autoptiche) è consentito, essendo espressamente prevista dalle norme in materia la possibilità di procedere alla documentazione fotografica, estensibile – a nostro modesto avviso, con tutte le garanzie del caso, nel pieno rispetto delle norme sulla riservatezza – anche alla registrazione video, qualora essa sia ritenuta dagli esperti più utile e opportuna.

È chiaro che, pur essendo possibile procedere all'effettuazione delle fotografie anche senza il consenso dei genitori, si ritiene deontologicamente corretto informarli relativamente all'intenzione di eseguirle, così come dell'accertamento autoptico, proprio al fine di non indurre o esacerbare eventuali conflittualità.

### *Alcuni cenni di medicina necroscopica*

L'attività di medicina necroscopica che afferisce alle aziende USL (o ASL) comprende prioritariamente l'effettuazione delle visite necroscopiche e dei riscontri diagnostici (questi ultimi relativi ai soggetti deceduti sulla pubblica via e non a disposizione dell'autorità giudiziaria, ai soggetti giunti cadavere al pronto soccorso degli ospedali, ai deceduti a domicilio senza assistenza medica quando non vi siano elementi sufficienti per risalire alla causa della morte e non sia quindi possibile, neppure per il medico necroscopo, compilare la scheda ISTAT di denuncia delle cause di morte).

Sulla scorta dell'art. 4 del D.P.R. 285/90 «Approvazione del regolamento di polizia mortuaria», «1. *Le funzioni di medico necroscopo* di cui all'art. 141 del regio decreto 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello stato civile, sono esercitate da un medico nominato dalla unità sanitaria locale competente. 2. Negli ospedali la funzione di medico necroscopo è svolta dal direttore sanitario o da un medico da lui delegato. 3. I medici necroscopi dipendono per tale attività dal coordinatore sanitario dell'unità sanitaria locale che ha provveduto alla loro nomina ed a lui riferiscono sull'espletamento del servizio, anche in relazione a quanto previsto dall'art. 365 del codice penale. 4. Il medico necroscopo ha il compito di accertare la morte, redigendo l'apposito certificato previsto dal citato art. 141. 5. La visita del medico necroscopo deve sempre essere effettuata non prima di 15 ore dal decesso, salvo i casi previsti dagli articoli 8, 9 e 10, e comunque non dopo le trenta ore».\*\*

---

regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano definiscono modalità e tempi di trasmissione tempestiva delle informazioni contenute nel certificato all'azienda USL di residenza della puerpera, sia all'interno della stessa regione che in regione diversa dall'evento nascita. 11. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, dopo aver verificato la completezza, la congruenza e l'accuratezza delle informazioni rilevate, inviano almeno semestralmente al Ministero della Sanità – Direzione generale del sistema informativo e statistico e degli investimenti strutturali e tecnologici, su supporto magnetico, secondo il tracciato record e le modalità stabiliti nell'allegato, le informazioni rilevate attraverso il certificato, prive degli elementi identificativi diretti, che costituiscono debito informativo nei confronti del livello centrale. 12. Il Ministero della Sanità trasmette all'ISTAT copia dell'archivio costituito, in applicazione del comma 11, privo degli elementi identificativi diretti». «Art. 2 – 1. In caso di nati morti a cura del medico accertatore viene compilata la sezione D del certificato, comunque integrata – quando siano state riscontrate anche malformazioni – dalla compilazione della sezione E».

\* DPCM 9/7/99, art. 1, secondo comma: «Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie».

\*\* Decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 2000, n. 396 «Regolamento per la revisione e la sem-

Precedentemente ne discendeva che il medico necroscopo, nominato dall'azienda Unità Sanitaria Locale, faceva capo al direttore sanitario della stessa (o a persona da questi delegata), per l'espletamento della propria attività, non esistendo più la figura del coordinatore sanitario.

Nella regione Emilia-Romagna, con l'entrata in vigore della legge regionale 29 luglio 2004, n. 19 «Disciplina in materia funeraria e di polizia mortuaria», che all'articolo 8 reca l'organizzazione delle attività di medicina necroscopica, è stato invece stabilito che la nomina dei medici necroscopi spetta ai direttori generali delle aziende USL.

Per il nato morto, gli adempimenti sopra descritti non sono espressamente contemplati dalla normativa nazionale in vigore, ma rimangono intrinsecamente compresi negli obiettivi dell'autopsia per riscontro diagnostico eseguita dall'anatomo-patologo o dal medico legale nell'eventualità di autopsia giudiziaria. Sarà loro cura provvedere, accertate le cause della morte, alla relativa denuncia a fini sanitario-statistici, che, a nostro sommo parere, rimane doverosa. Le informazioni rese disponibili dalle attività di riscontro diagnostico vanno peraltro condivise necessariamente, nell'ambito dell'audit che deve essere promosso in maniera sistematica, con tutti gli altri specialisti coinvolti nello studio del fenomeno della natimortalità.

### *Usuali adempimenti conseguenti al decesso*

La sequenza degli adempimenti da osservarsi ordinariamente in caso di decesso è la seguente:

- *dichiarazione di morte* o, nell'evenienza di decesso in ospedale o in altra struttura residenziale, *avviso di morte*: si tratta del primo adempimento, a cura dei congiunti, conviventi, loro delegati o direttori della struttura, volto a comunicare all'ufficiale di stato civile l'avvenuto decesso;
- *denuncia delle cause di morte*, a cura del medico curante: anch'essa è indirizzata al Comune e deve essere rilasciata entro le 24 ore dal decesso;
- *accertamento della realtà della morte*: a seguito della dichiarazione o avviso di morte, l'ufficiale di stato civile, onde accertarsi del decesso tramite un medico con funzioni di necroscopo, richiede, secondo modalità da concordarsi, tale accertamento all'azienda USL (o ASL), che ha provveduto a individuare e nominare i medici con funzioni di necroscopo, trasmettendone debita informazione ai Comuni;
- *constatazione (o diagnosi) di morte*: significa «dichiarare la morte», ossia affermare che la persona alla quale si presta in quel momento la propria opera, anche occasionale, è deceduta. Qualunque medico a cui venga segnalata la presenza di un corpo inanimato è tenuto a prestare la sua opera indipendentemente dagli orari e dagli obblighi lavorativi contrattuali o convenzionali. Solo il medico può affermare che una persona è effettivamente deceduta: fino a quel momento (eccettuati casi particolari, come la decapitazione o il ma-

---

plificazione dell'ordinamento dello stato civile, a norma dell'articolo 2, comma 12, della legge 15 maggio 1997, n. 127», art. 74 (Inumazione, tumulazione e cremazione): «1. Non si può far luogo ad inumazione o tumulazione di un cadavere senza la preventiva autorizzazione dell'ufficiale dello stato civile, da rilasciare in carta semplice e senza spesa. 2. L'ufficiale dello stato civile non può accordare l'autorizzazione se non sono trascorse ventiquattro ore dalla morte, salvi i casi espressi nei regolamenti speciali, e dopo che egli si è accertato della morte medesima per mezzo di un medico necroscopo o di un altro delegato sanitario; questi deve rilasciare un certificato scritto della visita fatta nel quale, se del caso, deve indicare la esistenza di indizi di morte dipendente da reato o di morte violenta. Il certificato è annotato negli archivi di cui all'articolo 10. 3. In caso di cremazione si applicano le disposizioni di cui agli articoli 79 e seguenti del decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285».

ciullamento del cadavere) va considerata persona viva bisognevole di assistenza. Nel caso riscontri effettivamente l'avvenuto decesso il medico deve dichiararne la morte.

All'interno delle strutture ospedaliere (i punti nascita sono situati negli ospedali, se si fa eccezione per i rari casi di parto a domicilio su richiesta della donna), la problematica sopra rappresentata non si manifesta, dato che è sempre presente un medico curante, il quale, nel caso di natimortalità, è chiamato *ex lege* a richiedere l'autopsia per riscontro diagnostico, che, oltre ad analizzare l'intero quadro patologico del feto e della placenta, risolverà, nel possibile, i dubbi relativi alle cause di morte. Sovente i settori attendono 24 ore prima di eseguire il riscontro diagnostico, a meno che non siano presenti segni evidenti di macerazione\* cutanea. È tuttavia possibile sottoporre la piccola salma a elettrocardiogramma che deve risultare isoelettrico per almeno 20 minuti primi per accertare la realtà della morte; ciò consente di anticipare le operazioni di riscontro diagnostico e di limitare il deterioramento di organi e tessuti legato ai processi putrefattivi.

### *Denuncia delle cause di morte*

La denuncia delle cause di morte rientra fra quelle obbligatorie per il medico, anche nel caso del nato morto è quindi auspicabile che, procedendo sistematicamente al riscontro diagnostico, essa possa essere regolarmente compilata dall'anatomo-patologo che ha provveduto alla necropsia anche se, non essendo prevista per legge, nel caso di nato morto, la compilazione della scheda ISTAT, la certificazione potrebbe essere più puntualmente stilata in maniera collegiale da tutti gli specialisti che prendono parte all'audit (che andrebbe quindi effettuato con una certa tempestività o, siccome verosimilmente ciò nella pratica non è fattibile nei tempi previsti per gli adempimenti necessari ai fini delle esequie, rettificata eventualmente a posteriori – in analogia a quanto avviene per la scheda ISTAT – qualora la diagnosi della/e causa/e di morte formulata in seguito all'audit, sulla base di tutti gli approfondimenti necessari effettuati, conduca a una formulazione diagnostica differente).

Dal punto di vista normativo, infatti, in ogni caso di decesso di un proprio assistito i medici devono denunciare la malattia che a loro giudizio ne sarebbe stata la causa (D.P.R. 10 settembre 1990, n. 285 «Approvazione del regolamento di polizia mortuaria», art. 1: «...i medici [...] debbono per ogni caso di morte di persona da loro assistita denunciare al sindaco la malattia che, a loro giudizio, ne sarebbe stata la causa...»). Nel caso di decesso senza assistenza medica\*\* la denuncia della presunta causa di morte è fatta dal medico necroscopo (nel caso del nato morto il medico necroscopo sarebbe per analogia l'anatomo-patologo, appunto, visto che l'obbligo della denuncia della causa di morte sussiste anche per i medici incaricati di eseguire autopsie disposte dall'autorità giudiziaria o per riscontro diagnostico).

La denuncia delle cause di morte deve essere effettuata entro 24 ore dall'accertamento del decesso su apposita scheda ISTAT per i morti nel primo anno di vita e dopo il primo anno di vita. Il T.U.LL.SS. (R.D. 27/7/1934, n. 1265), all'art. 103, contempla, fra l'altro, che «gli esercenti la professione di medico chirurgo [...] sono obbligati: a) a denunciare al sindaco le cause di morte entro 24 ore dall'accertamento del decesso». E, secondo l'art. 1 del D.P.R. 285/90, «...la de-

\* Si intende per macerazione un processo postmortale trasformativo che consiste nell'imbibizione dei tessuti, la quale si verifica quando il cadavere soggiorna in ambiente liquido ed è tipica quella del feto morto in utero.

\*\* L'assistenza medica è da intendersi come conoscenza da parte del medico della patologia che ha portato alla morte e del suo decorso.

nuncia della causa di morte [...] deve essere fatta entro 24 ore dall'accertamento del decesso su apposita scheda di morte stabilita dal Ministero della Sanità, d'intesa con l'Istituto nazionale di statistica [...] Le schede di morte hanno esclusivamente finalità sanitarie, epidemiologiche e statistiche», per conoscere le cause di mortalità della popolazione in generale e ed effettuare correttamente la programmazione sanitaria.

La scheda ISTAT contiene, oltre ai dati anagrafici e l'ora della morte, i requisiti conoscitivi sostanziali relativi alle cause di morte (divise in iniziale, intermedia e finale). L'accuratezza nel fornire informazioni sulle cause di morte è importante per la corretta impostazione dei programmi sanitari a medio-lungo termine finalizzati al miglioramento della salute pubblica. Il diritto alla riservatezza è rispettato perché tali dati sono forniti a esclusivo uso statistico e possono essere diffusi solo in forma aggregata, in modo da risultare anonimi. Le informazioni sulle cause di morte devono rappresentare la migliore opinione medica possibile e va riportata ogni malattia o stato morboso che abbia avuto rilevanza nel contribuire al decesso. Una condizione può essere riportata come «probabile» se non diagnosticata in modo assolutamente certo.

Se dopo la compilazione della scheda ISTAT si ottengono ulteriori informazioni, ad esempio perché la salma viene sottoposta a riscontro diagnostico o ad autopsia giudiziaria, esse vanno tempestivamente comunicate. Date le finalità di queste schede (statistico-epidemiologiche, ma anche relative alle più immediate esigenze conoscitive dell'autorità sanitaria e giudiziaria), i dati devono essere il più possibile esaurienti, evitando formulazioni ambigue, standardizzate e non esplicative, perché in caso di incertezza sulle cause di morte non potrà essere rilasciato il nulla osta alla sepoltura, ma dovrà essere effettuato il riscontro diagnostico (o l'autopsia giudiziaria, se disposta dal magistrato nel caso sia ravvisata un'ipotesi di reato perseguibile d'ufficio ed essa sia da questi ritenuta necessaria per dirimere le cause della morte e i mezzi che l'hanno prodotta).

Si precisa che la compilazione della scheda ISTAT nella parte della morte da causa violenta non implica necessariamente la messa a disposizione dell'autorità giudiziaria del cadavere, né richiede in tutti i casi il nulla osta della stessa alla sepoltura. Il cadavere viene messo a disposizione dell'autorità giudiziaria solo quando sussista un'ipotesi di reato perseguibile d'ufficio e quindi sia obbligatorio redigere la denuncia di reato all'autorità giudiziaria (vedi casi specificati auspicabilmente in una procedura aziendale; nel dubbio contattare la direzione sanitaria dell'ospedale o direttamente la medicina legale dell'azienda sanitaria).

Nel caso del nato morto non è contemplata la compilazione della scheda ISTAT, prevista per maschi e femmine ma solo se morti nel primo anno di vita oppure dopo il primo anno di vita.

Per il nato morto si compila un certificato di constatazione del decesso che reca le cause di morte, ma non segue lo stesso percorso della scheda ISTAT, fermandosi all'ufficiale di stato civile,\* per cui al momento le informazioni acquisibili sul nato morto si ottengono per lo più dal certificato di assistenza al parto (CedAP) che, tuttavia, non sembra ancora essere sistematicamente compilato – né tanto meno in maniera informatica – su tutto il territorio nazionale.

Dalla scheda ISTAT sono invece desumibili diverse informazioni, anche se la compilazione – sebbene dettagliatamente guidata da istruzioni precise stampigliate sul retro della scheda stessa e quindi assai facilmente reperibili – non risulta sempre corretta. In particolare, re-

---

\* Decreto del Presidente della Repubblica 3 novembre 2000, n. 396 «Regolamento per la revisione e la semplificazione dell'ordinamento dello stato civile, a norma dell'articolo 2, comma 12, della legge 15 maggio 1997, n. 127», art. 37 (Casi particolari): «1. Quando al momento della dichiarazione di nascita il bambino non è vivo, il dichiarante deve far conoscere se il bambino è nato morto o è morto posteriormente alla nascita. Tali circostanze devono essere comprovate dal dichiarante con certificato medico. 2. L'ufficiale dello stato civile forma il solo atto di nascita se il bambino è nato morto e fa ciò risultare nell'atto stesso; egli forma anche quello di morte, se il bambino è morto posteriormente alla nascita».

lativamente alle cause della morte, essa contempla la *morte da causa naturale*, per la quale vanno precisate:

- la *causa iniziale* (la patologia o stato morboso individuata come iniziale responsabile del concatenamento di patologie che ha portato alla morte);
- la/e *causale intermedia* e/o complicazione/i della malattia indicata prima; riporta la/le sequenza/e che dalla causa iniziale può/possono aver dato luogo allo sviluppo di una ulteriore causa per mezzo di danno ai tessuti o perdita di funzione;
- la *causa terminale*, nella quale non va riportata la modalità o il meccanismo di morte (ad esempio, arresto cardiaco, insufficienza respiratoria, ecc.), *ma la condizione morbosa che ha direttamente provocato la morte* (ad esempio, emorragia intracerebrale, encefalopatia epatica, insufficienza della valvola mitralica, ecc.). La causa terminale *va sempre compilata* e, se non può essere identificata una causa iniziale di morte, è buona norma riportare la causa finale avendo l'accortezza di apporre nel riquadro della causa iniziale la dicitura «causa naturale indeterminata». Ciò consente di comprendere che non vi sono state sviste o omissioni nella compilazione della scheda di morte.

Vanno altresì elencati gli *altri stati morbosi rilevanti* che hanno contribuito al decesso, ma che non rientrano nella catena principale di eventi che ha causato la morte indicata come causa iniziale, intermedia/e e terminale, che dovrebbero però fornire ulteriori informazioni sul quadro morboso del defunto.

Prima di passare a una sintetica illustrazione di quanto è desumibile dalla scheda ISTAT per la morte da causa violenta, si desidera puntualizzare che tale evenienza potrebbe verificarsi anche per il nato morto, sia in seguito a eventi traumatici di natura accidentale, sia per violenze e maltrattamenti sulla madre: tali rilievi si potrebbero desumere solo se specificamente indagati, contemplati nella documentazione sanitaria (al momento potrebbe essere rappresentata dalla cartella clinica del nato morto e dal CedAP), rilevati ed elaborati.

Nella scheda ISTAT di morte nel primo anno di vita e dopo il primo anno di vita, nella parte dedicata alla morte da causa violenta è rilevato quanto segue.

Deve essere riportata ogni lesione che abbia provocato un trauma in grado di causare la morte o di contribuire a essa. Una condizione può essere riportata come «probabile» se non diagnosticata in modo assolutamente certo e bisogna evitare di riportare i sintomi.

Se si ritiene che l'abuso di *sostanze stupefacenti*, di *alcol* o di *tabacco*, di cui è nota la relazione causa-effetto, abbia causato la morte o contribuito a essa, ciò deve essere riportato ove più appropriato.

Sono indicate quattro diverse cause all'origine della morte violenta: barrare sempre una e una sola delle quattro possibilità previste (accidentale, suicidio, infortunio sul lavoro, omicidio).

Bisogna effettuare un'accurata descrizione della lesione che ha iniziato la sequenza di eventi che ha portato alla morte. Questa lesione viene generalmente considerata la *causa di morte*.

Vanno riportate le eventuali malattie o complicazioni eventualmente sopravvenute in seguito (conseguenti) alla lesione iniziale e gli stati morbosi preesistenti che hanno contribuito al decesso, ma che non rientrano nella catena principale di eventi che ha causato la morte riportata precedentemente: dovrebbe fornire ulteriori informazioni sul quadro morboso del defunto (panoramica completa cause di morte).

Devono essere riportate le informazioni sul mezzo o modo col quale la lesione è stata determinata (ad esempio, armi, oggetti, mezzi meccanici, cadute, sostanze chimiche, farmaci, ecc.) e va indicato con precisione il mezzo o la circostanza che ha causato la lesione.

È da segnalare l'intervallo di tempo trascorso tra l'avvenuta lesione indicata precedentemente e la morte, in anni, mesi, giorni o ore, specificando se l'informazione è approssimativa o sconosciuta, ma non lasciare in bianco. Sono da riportare la data e il luogo in cui l'accidente, l'infortunio, il suicidio o l'omicidio è avvenuto.

È importante compilare tutti i riquadri in ogni loro parte, perché ciò consente una migliore elaborazione dei dati. La dichiarazione deve essere resa dal medico curante o necroscopo, riportando data di compilazione, timbro e firma leggibile del medico, numero telefonico del medico o della struttura ospitante il defunto.

Nel caso della natimortalità resta un serio problema di rilevazione del fenomeno, nonché di conoscenza delle sue possibili cause: non pare essere presente nel nostro Paese alcun sistema di registrazione puntuale di tutti i casi, né, tanto meno, delle cause di natimortalità. Non è neppure dato sapere se sono effettivamente eseguite, in maniera sistematica e su tutto il territorio nazionale, le indagini autoptiche previste dalla normativa vigente.

Si ribadisce pertanto l'esigenza imprescindibile di individuare una modalità che garantisca l'acquisizione di informazioni sulla natimortalità e sulle sue cause, attraverso la registrazione e lo studio sistematici dei dati nazionali.

### *Differenze tra riscontro diagnostico e autopsia giudiziaria*

Le due fattispecie sono diverse e avviano procedure differenti per gravità e durata, e non devono essere confuse tra di loro, in quanto normate da leggi diverse.

L'autopsia viene disposta dall'autorità giudiziaria, nei casi in cui vi sia il sospetto che la morte sia dovuta a un reato. Il riscontro diagnostico può essere richiesto dal medico curante o dal medico necroscopo che ha accertato il decesso quando vi siano dubbi sulle cause di morte. Il referto autoptico è contenuto all'interno della cartella clinica ed è parte integrante di essa, viene quindi acquisito insieme alla copia della cartella clinica.

#### **Riscontro diagnostico sui cadaveri per l'accertamento delle cause di morte**

L'autopsia per riscontro diagnostico può avere differenti finalità. Limitarsi, per esigenze di medicina necroscopica, alla definizione delle cause di morte, non definibili in altro modo, o acquisire il profilo più completo dell'autopsia anatomo-patologica che, come indicato dall'art. 37 (capo V) del regolamento di polizia mortuaria, è richiesta anche «per il controllo della diagnosi o per il chiarimento di quesiti clinico-scientifici».

Nell'accezione più restrittiva del termine, il riscontro diagnostico è la descrizione dell'esito dell'accertamento compiuto sul cadavere della persona deceduta allo scopo di appurare le cause del decesso. «I cadaveri delle persone decedute senza assistenza sanitaria, trasportati ad un ospedale o ad un deposito di osservazione o ad un obitorio, sono sottoposti al riscontro diagnostico. Il medico provinciale [figura attualmente sostituita dal servizio operante presso l'azienda USL] può disporre il riscontro diagnostico anche sulle persone decedute a domicilio a richiesta del medico curante quando sussiste il dubbio sulle cause di morte» (L. 15/2/1961, n. 83).

#### **Autopsia giudiziaria**

«Se per la morte di una persona sorge il sospetto di reato, il pretore o il procuratore della Repubblica accerta la causa della morte e, se lo ravvisa necessario, ordina o richiede l'autopsia. La sepoltura non può essere eseguita senza l'ordine del pretore o del procuratore della Repubblica» (R.D. 28/5/1931, n. 602, art. 16).

## Le due fattispecie

È importante quindi saper indirizzare correttamente le due diverse procedure:

- Qualora il medico abbia la convinzione che si tratti di un decesso da cause naturali può limitarsi ad attestarlo aggiungendo, per esempio, una frase del tipo: «Le cause del decesso non sono determinabili». Nel caso del feto «nato morto» dovrà richiedere l'autopsia per riscontro diagnostico, che sarà eseguita dall'anatomo-patologo, che cercherà anche di individuare le cause di morte.
- Qualora il medico sospetti che il decesso sia dovuto a cause delittuose, specificherà invece che «la salma è messa a disposizione dell'autorità giudiziaria», dopo aver redatto la denuncia di reato ai sensi dell'art. 361 c.p.\* Verrà allora attivata la procedura dell'autopsia giudiziaria, con tutti gli adempimenti conseguenti.

Confondendo le due procedure potrebbe capitare che il medico, redigendo la denuncia di reato e/o inserendo una dizione erronea nelle certificazioni, attivi in maniera inappropriata la procedura giudiziaria anziché quella del riscontro diagnostico, con conseguenti costi rilevanti e notevoli – quanto inutili – disagi per tutti (familiari, professionisti, collettività).

L'autopsia giudiziaria, come ogni altro atto giudiziario, prevede dei tempi tecnici variabili, ma generalmente non brevissimi, perché comporta la nomina del perito settore (scelto a discrezione del magistrato, non necessariamente dagli appositi albi), il quale fissa la data di effettuazione dell'autopsia; esecuzione dell'autopsia vera e propria, corredata dagli eventuali accertamenti complementari (esami istologici, tossicologici, ecc.); in base agli esiti di questi ultimi segue la relazione (scritta) al magistrato e il vaglio, da parte di quest'ultimo, degli elementi raccolti.

Durante questo periodo gli atti sono coperti da segreto: il consulente tecnico del pubblico ministero non può, senza autorizzazione, fornire notizie «in via breve» a persone estranee al procedimento (ad esempio, il medico di medicina generale) o a potenziali indiziati di reato (sanitari, familiari, conviventi, ecc.). Solo al termine dell'iter, quando il magistrato considera esaurienti gli elementi in suo possesso, emette il nulla osta che autorizza le esequie. I tempi di questa procedura sono a totale discrezione del magistrato. In ultimo, si segnala che, secondo il regolamento di polizia mortuaria nazionale (DPR 285/90), sono definiti «prodotti abortivi» quelli «di presunta età gestazionale dalle 20 alle 28 settimane»,\*\* «feti» quelli che abbiano «presu-

---

\* Art. 361 c.p. (Omessa denuncia di reato da parte del pubblico ufficiale): «Il pubblico ufficiale, il quale omette o ritarda di denunciare all'Autorità giudiziaria, o ad un'altra Autorità che a quella abbia obbligo di riferirne, un reato di cui ha avuto notizia nell'esercizio o a causa delle sue funzioni, è punito con la multa [...] Le disposizioni precedenti non si applicano se si tratta di delitto punibile a querela della persona offesa».

Art. 331 c.p.p. (Denuncia da parte di pubblici ufficiali e incaricati di un pubblico servizio): «1. [...] i pubblici ufficiali e gli incaricati di un pubblico servizio che, nell'esercizio o a causa delle loro funzioni o del servizio, hanno notizia di un reato perseguibile di ufficio, devono farne denuncia per iscritto, anche quando non sia individuata la persona alla quale il reato è attribuito. 2. La denuncia è presentata o trasmessa *senza ritardo* al pubblico ministero o a un ufficiale di polizia giudiziaria. 3. Quando più persone sono obbligate alla denuncia per il medesimo fatto, esse possono anche redigere e sottoscrivere un unico atto...».

Art. 332 c.p.p. (Contenuto della denuncia): «1. La denuncia contiene la esposizione degli elementi essenziali del fatto e indica il giorno dell'acquisizione della notizia, nonché le fonti di prova già note. Contiene inoltre, quando è possibile, le generalità, il domicilio e quanto altro valga alla identificazione della persona alla quale il fatto è attribuito, della persona offesa e di coloro che siano in grado di riferire su circostanze rilevanti per la ricostruzione dei fatti...».

\*\* Si parla di aborto fino a 180 giorni.

mibilmente compiuto le 28 settimane di età intrauterina e che non siano stati dichiarati come nati morti all'ufficiale di stato civile».\*

Non si evince chiaramente dal DPR 3 novembre 2000, n. 396, se sia possibile dare un nome al nato morto, anche se all'art. 35 si definisce «bambino» il soggetto al quale conferire un nome e, a rigor di logica, potrebbe così essere designato anche il nato morto.\*\* In verità, sulla scorta di quanto disposto all'art. 30,\*\*\* quinto comma, del succitato DPR, la dichiarazione di nascita, effettuata entro dieci giorni da uno dei genitori (o dalle altre persone previste al primo comma), all'ufficiale di stato civile del Comune in cui è avvenuto il parto, comporta l'assegnazione del nome.

Posto che alcune perplessità sono state sollevate in merito, si è indotti a pensare che, come talvolta accade nel nostro Paese, forse l'interpretazione della norma da parte degli ufficiali di stato civile non sia univoca su tutto il territorio nazionale.

Per quanto attiene alle esequie, sulla scorta dell'art. 7 del DPR 285/90, si può procedere regolarmente all'effettuazione del funerale anche per i nati morti.

\* Art. 7: «Per i nati morti, ferme restando le disposizioni dell'art. 74 del Regio Decreto 9 luglio 1939, n. 1238, sull'ordinamento dello Stato Civile, si seguono le disposizioni stabilite dagli articoli precedenti. Per la sepoltura dei prodotti abortivi di presunta età di gestazione dalle 20 alle 28 settimane complete e dei feti che abbiano presumibilmente compiuto 28 settimane di età intrauterina e che all'ufficiale di Stato Civile non siano stati dichiarati come nati morti, i permessi di trasporto e di seppellimento sono rilasciati dall'Unità Sanitaria Locale. A richiesta dei genitori, nel cimitero possono essere raccolti con la stessa procedura anche prodotti del concepimento di presunta età inferiore alle 20 settimane. Nei casi previsti dai commi 2 e 3, i parenti o chi per essi sono tenuti a presentare, entro 24 ore dall'espulsione od estrazione del feto, domanda di seppellimento all'Unità Sanitaria Locale accompagnata da certificato medico che indichi la presunta età di gestazione ed il peso del feto».

\*\* Art. 35 (Nome): «1. Il nome imposto al bambino deve corrispondere al sesso e può essere composto da uno o da più elementi onomastici, anche separati, non superiori a tre. In quest'ultimo caso, tutti gli elementi del prenome dovranno essere riportati negli estratti e nei certificati rilasciati dall'ufficiale dello stato civile e dall'ufficiale di anagrafe».

\*\*\* Art. 30 (Dichiarazione di nascita): «1. La dichiarazione di nascita è resa da uno dei genitori, da un procuratore speciale, ovvero dal medico o dalla ostetrica o da altra persona che ha assistito al parto, rispettando l'eventuale volontà della madre di non essere nominata. 2. Ai fini della formazione dell'atto di nascita, la dichiarazione resa all'ufficiale dello stato civile è corredata da una attestazione di avvenuta nascita contenente le generalità della puerpera nonché le indicazioni del comune, ospedale, casa di cura o altro luogo ove è avvenuta la nascita, del giorno e dell'ora della nascita e del sesso del bambino. 3. Se la puerpera non è stata assistita da personale sanitario, il dichiarante che non è neppure in grado di esibire l'attestazione di constatazione di avvenuto parto, produce una dichiarazione sostitutiva resa ai sensi dell'articolo 2 della legge 4 gennaio 1968, n. 15. 4. La dichiarazione può essere resa, entro dieci giorni dalla nascita, presso il comune nel cui territorio è avvenuto il parto o in alternativa, entro tre giorni, presso la direzione sanitaria dell'ospedale o della casa di cura in cui è avvenuta la nascita. In tale ultimo caso la dichiarazione può contenere anche il riconoscimento contestuale di figlio naturale e, unitamente all'attestazione di nascita, è trasmessa, ai fini della trascrizione, dal direttore sanitario all'ufficiale dello stato civile del comune nel cui territorio è situato il centro di nascita o, su richiesta dei genitori, al comune di residenza individuato ai sensi del comma 7, nei dieci giorni successivi, anche attraverso la utilizzazione di sistemi di comunicazione telematici tali da garantire l'autenticità della documentazione inviata secondo la normativa in vigore. 5. La dichiarazione non può essere ricevuta dal direttore sanitario se il bambino è nato morto ovvero se è morto prima che è stata resa la dichiarazione stessa. In tal caso la dichiarazione deve essere resa esclusivamente all'ufficiale dello stato civile del comune dove è avvenuta la nascita. 6. Ai fini dell'applicazione delle disposizioni del presente articolo, gli uffici dello stato civile, nei loro rapporti con le direzioni sanitarie dei centri di nascita presenti sul proprio territorio, si attengono alle modalità di coordinamento e di collegamento previste dal decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di cui all'articolo 10, comma 2. 7. I genitori, o uno di essi, se non intendono avvalersi di quanto previsto dal comma 4, hanno facoltà di dichiarare, entro dieci giorni dal parto, la nascita nel proprio comune di residenza. Nel caso in cui i genitori non risiedano nello stesso comune, salvo diverso accordo tra di loro, la dichiarazione di nascita è resa nel comune di residenza della madre. In tali casi, ove il dichiarante non esibisca l'attestazione della avvenuta nascita, il comune nel quale la dichiarazione è resa deve procurarsela presso il centro di nascita dove il parto è avvenuto, salvo quanto previsto al comma 3. 8. L'ufficiale dello stato civile che registra la nascita nel comune di residenza dei genitori o della madre deve comunicare al comune di nascita il nominativo del nato e gli estremi dell'atto ricevuto».

## 9. *Aspetti epidemiologici*

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI, CARLO CORCHIA

### *Problemi di classificazione*

#### **Definizione del nato morto ed età gestazionale**

Il «nato morto» è, secondo una definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), «il prodotto del concepimento completamente espulso o estratto dalla madre, che non mostri alcuna evidenza di vitalità quale il respiro spontaneo o, dopo stimolazioni, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale, o quando l'autopsia non evidenzia nei polmoni».

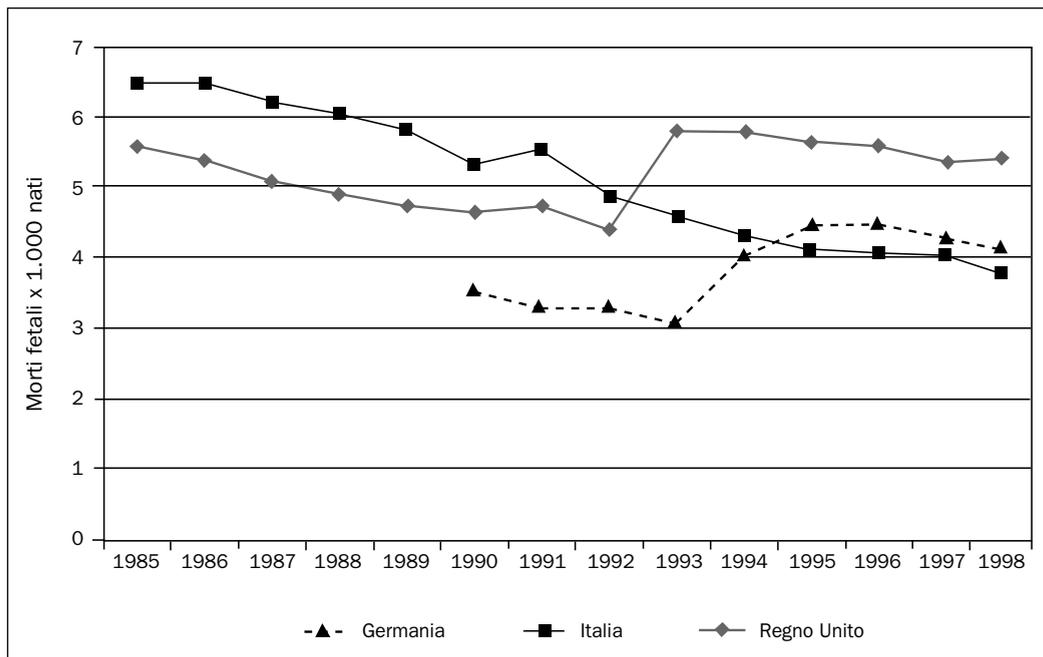
Tale definizione è incompleta, in essa manca qualsiasi riferimento all'età gestazionale in cui si verifica l'evento. Questa scelta di omettere riferimenti temporali appare culturalmente stimolante, poiché sottolinea l'unicità del problema «perdita della gravidanza» in qualunque momento si realizzi e supera un atteggiamento che sembra distinguere la morte tardiva del feto, vissuta come un dramma, dall'aborto, vissuto con maggiore fatalismo, come fatto previsto dalla biologia umana. La stessa scelta, tuttavia, appare non congrua se considerata alla luce di quelle numerosissime considerazioni etiche e del diritto (sia civile che penale) che riconoscono come entità diverse l'aborto dalla morte endouterina di un soggetto che, essendo potenzialmente vitale, ha acquisito un proprio status legale.

Nella legislazione vigente in Italia la differenza tra «aborto» e «nato morto» è posta a 25<sup>+5</sup> settimane di età gestazionale; un prodotto del concepimento senza vitalità espulso fino a 180 giorni di età gestazionale è considerato aborto, dal 181° giorno è considerato nato morto.

A fronte delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (nato morto allorché il peso è  $\geq 500$  g, indipendentemente dall'età gestazionale),<sup>1</sup> il cut-off è diverso nei vari Paesi. Esso è posto a 20 settimane di età gestazionale negli USA e Canada, a 24 nel Regno Unito, a 26 in Spagna e a 28 settimane in diversi Paesi europei (Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Olanda, Norvegia, Portogallo, Svezia).<sup>2</sup>

La diversa definizione della natimortalità, in relazione all'età gestazionale, rende in parte conto delle differenze epidemiologiche osservate tra i diversi Paesi sviluppati, mentre contribuisce in minima parte alle notevoli diversità esistenti tra essi e i Paesi in via di sviluppo.<sup>3</sup> Una revisione sistematica degli studi relativi alla natimortalità ha evidenziato come il tasso sia inferiore al 10‰ nei Paesi europei e superiore al 30‰ in quelli in via di sviluppo.<sup>4</sup>

Per rendersi conto del peso che assume l'inclusione dei casi utilizzando diverse età gestazionali, è sufficiente ricordare che si stima che il numero di morti fetali tra le 20 e 27 settime-



**Figura 9.1**

Confronto temporale tassi di natimortalità Regno Unito-Germania-Italia (1985-1998)

ne sia uguale al numero di nati morti registrati dopo le 28 settimane. Una revisione delle difficoltà metodologiche che caratterizzano il confronto, in ambito europeo, degli indicatori relativi alla salute perinatale è stata condotta nell'ambito del progetto Peristat.<sup>5</sup>

Quanto accaduto nel Regno Unito e in Germania può fornire un'idea dei cambiamenti introdotti da una diversa definizione della natimortalità (figura 9.1). L'andamento dei tassi di morte fetali è costantemente inferiore a quello italiano fino a rilevare un rapido incremento (1993 per il Regno Unito e 1994 per la Germania); da allora i tassi risultano costantemente superiori a quelli italiani. In entrambi i Paesi è stato introdotto un cambiamento da un precedente cut-off posto a 28 settimane; dal 1992 nel Regno Unito la soglia è posta a 24 settimane,<sup>6</sup> mentre dal 1994 la Germania adotta quanto raccomandato dall'OMS (peso  $\geq 500$  g, indipendentemente dall'età gestazionale).

Un'analisi recente condotta per il progetto europeo Peristat2 ha stimato per il 2003 in Italia un numero di nati morti totale di 2.205 (definizione ISTAT con limite a 180 giorni), e di 2.937 se si adotta la definizione OMS. I tassi di natimortalità corrispondenti sarebbero 4‰ e 5‰ rispettivamente (Prati, Marini e Cuttini, dati non pubblicati).

Una diversa definizione del cut-off si riflette anche sul calcolo dei *tassi di mortalità perinatale*.<sup>\*</sup> Non esiste il limite di età gestazionale per quanto riguarda la definizione di «nato vivo», e quindi tutti i neonati deceduti dopo la nascita entrano nel calcolo della mortalità

<sup>\*</sup> *Tasso di mortalità perinatale* è il rapporto tra la somma dei nati morti e dei morti neonatali precoci (< 169 ore di vita) e il totale dei nati vivi e nati morti ( $\times 1000$ ).

neonatale precoce, indipendentemente dall'età gestazionale; ciò non avviene per i nati morti, in quanto la differenziazione tra «aborto» e «nato morto» è basata unicamente sulla determinazione dell'età gestazionale. In questo modo può accadere che un feto di 25 settimane non rientri nel computo della mortalità perinatale se deceduto prima della nascita (in quanto definito come «aborto»), ma vi rientri se nato vivo e deceduto subito dopo la nascita.

La diversa definizione del cut-off rende assai problematico il confronto internazionale dei dati di mortalità perinatale; se si «aggiustano» i tassi per peso  $\geq 1000$  g o  $\geq 28$  settimane di età gestazionale, si osserva una riduzione della variabilità tra i diversi Paesi compresa tra il 14 e il 40%.<sup>7</sup>

Naturalmente la diversità dei dati è solo in parte da attribuirsi alla diversa definizione; un audit condotto in dieci Paesi europei evidenzia che le differenze osservate nei tassi di mortalità perinatale sono in buona parte attribuibili alla diversa qualità delle cure antenatali, in-trapartum e neonatali.<sup>8</sup>

A età gestazionali molto basse l'atteggiamento dei professionisti può influire significativamente nel definire un feto come «nato morto» versus «nato vivo deceduto nei primi minuti di vita». In uno studio inglese,<sup>9</sup> che recluta 17 centri di terapia intensiva neonatale, il tasso di natalità a età gestazionale inferiore alle 27 settimane varia, nei diversi centri, dallo 0 al 7,2%, mentre dopo le 28 settimane i tassi di natalità sono simili. La variazione è attribuita dagli autori alla diversa «attitudine» dei professionisti ad affrontare le manovre di rianimazione in feti di età gestazionale molto bassa. La sopravvivenza è peraltro influenzata dal giudizio ostetrico rispetto alle probabilità di sopravvivenza.<sup>10</sup> La scelta dei professionisti è condizionata solo in parte dall'atteggiamento dei genitori rispetto alla rianimazione.<sup>11 12</sup> Un problema particolare è quello di un feto che muore in utero prima dell'epoca gestazionale considerata quale cut-off tra aborto spontaneo e nato morto, ma viene espulso in un'epoca successiva a tale cut-off; un documento del Royal College of Obstetrician and Gynaecologists fornisce indicazioni rispetto alle norme legislative del Regno Unito (ove il cut-off è posto a 24 settimane).<sup>13</sup>

Come già segnalato precedentemente, l'OMS ha proposto,<sup>3</sup> nel 2001, di introdurre, per il calcolo della mortalità perinatale, il limite del peso in sostituzione dell'età gestazionale, considerando per le statistiche di mortalità perinatale tutti i nati vivi o morti con peso eguale o superiore ai 500 grammi. In tal modo l'aborto viene definito per feti, espulsi morti, di peso inferiore ai 500 grammi indipendentemente dall'età gestazionale. La proposta dell'OMS tiene conto sia della difficoltà che si ha nel definire esattamente l'epoca gestazionale sia della eccezionalità della sopravvivenza per neonati di peso inferiore ai 500 grammi. Rispetto a quest'ultimo punto è da sottolineare che, allorché si inserisca nel calcolo della mortalità perinatale anche il dato relativo ai nati di peso inferiore ai 500 grammi (o quello di nati a 22 settimane di età gestazionale), si rischia di «mascherare» il miglioramento dei tassi di mortalità perinatale osservato nei nati di peso (o età gestazionale) superiore.<sup>14 15</sup>

Sulla base delle indicazioni dell'OMS, l'International Stillbirth Alliance raccomanda i seguenti criteri per differenziare il nato morto dall'aborto:

Aborto	Nato morto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• parto di un feto morto &lt;22 settimane di e.g.</li> <li>• <b>o</b> diagnosi di morte fetale prima delle 22 settimane di e.g., senza tener conto dell'epoca di espulsione del feto <b>e</b> peso neonatale &lt;500 grammi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parto di un feto morto, <math>\geq 22</math> settimane di e.g.</li> <li>• <b>o</b> diagnosi di morte fetale dopo le 22 settimane di e.g.</li> <li>• <b>o</b> peso neonatale <math>\geq 500</math> g (se l'e.g. non è conosciuta)</li> </ul>

L'utilizzo del peso del feto come criterio differenziativo non è, tuttavia, scevro da problemi se si considera la riduzione di peso conseguente alla prolungata ritenzione intrauterina post-mortale o all'influenza sul peso reale corporeo dei versamenti e dell'edema presente nei feti idropici.

## *Problemi relativi alla registrazione dei dati di natimortalità*

### **Il sistema di rilevazione dei dati di natimortalità in Italia**

La rilevazione delle nascite fino al 1996

Il sistema di rilevazione delle nascite attivo fino al 1996 comportava la separazione tra eventi relativi allo stato civile, riguardanti la popolazione presente, ed eventi relativi all'anagrafe, riguardanti la popolazione residente. Il documento amministrativo di riferimento era il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) con opportune integrazioni da parte dell'ufficiale di stato civile.

Tale certificato, compilato dall'ostetrica, doveva essere presentato all'ufficiale dello stato civile per la denuncia della nascita e successivamente veniva trasmesso all'ufficiale sanitario del Comune, poi alla direzione sanitaria delle ASL, ove veniva conservato. Sulla base del CedAP veniva compilata la Scheda di nascita (modello D.1 per i maschi e D.2 per le femmine) che veniva inoltrata all'ISTAT.

La scheda di nascita rilevava anche i nati morti, con l'indicazione della causa di natimortalità da parte del medico nonché la presenza di malformazioni riscontrate alla nascita.

La rilevazione delle nascite: il biennio 1997-98

La legge 127 del 15 maggio 1997 (Misure urgenti per lo snellimento dell'attività amministrativa e dei procedimenti di decisione e di controllo) ha introdotto dei cambiamenti nella procedura di denuncia delle nascite. La stessa può essere effettuata, entro dieci giorni, indifferentemente presso lo stato civile del Comune di accadimento dell'evento o del Comune di residenza dei genitori, oppure, entro tre giorni, presso il centro nascita esistente nell'istituto di cura presso cui è avvenuto il parto.

L'unico cambiamento introdotto nel 1997 consisteva nel fatto che presso lo stato civile dei Comuni potevano essere formati atti che riguardavano nascite avvenute nel Comune o in altro Comune. In ogni caso ogni denuncia era accompagnata dal CedAP. In teoria tali cambiamenti non avrebbero dovuto determinare importanti ripercussioni sulle statistiche, in realtà a tutto il 2004 non erano stati ancora pubblicati i dati sui nati vivi di questi due anni, mentre sono stati pubblicati quelli relativi ai nati morti.

La rilevazione delle nascite: il triennio 1999-2001

Nell'ottobre 1998 veniva emanato il Regolamento di attuazione della legge 127 (Reg. n. 403 del 20 ottobre 1998). L'articolo 8 stabiliva che per la tutela della riservatezza dei dati i certificati e i documenti trasmessi ad altra amministrazione possono contenere solo informazioni relative a stati, fatti e qualità previsti dalla legge e strettamente necessarie per il perseguimento delle finalità per le quali vengono acquisiti. Veniva esplicitato il divieto ai direttori sanitari, tenuti alle dichiarazioni di nascita, di accompagnare la stessa col CedAP e agli ufficiali di stato civile di richiedere detto certificato. Esso era sostituito da una semplice attestazione contenente i soli dati richiesti nei registri di nascita.

A seguito di questa normativa, veniva meno il supporto su cui si reggeva la compilazione della Scheda di nascita. L'ISTAT comunicava ai Comuni l'interruzione della rilevazione basata sui modelli D.1 e D.2 della Scheda di nascita a partire dal 1 gennaio 1999. Del vecchio sistema di rilevazione delle nascite restava il solo modello aggregato D.7.A.

Veniva introdotta una nuova scheda di rilevazione (P4) relativa ai nati iscritti in anagrafe. Il modello P4 viene compilato per ogni nato iscritto in anagrafe e, ovviamente, non rileva i nati morti, che non sono iscritti in anagrafe, né annota la presenza di malformazioni. Per i nati morti e i gemelli si conosce il numero, mediante il modello D.7.A, ma non le caratteristiche.

Nel complesso si può affermare che le modalità previste dal Regolamento di attuazione hanno determinato l'impossibilità di stimare la mortalità neonatale e infantile secondo categorie prognostiche (classi di peso ed età gestazionale, in particolare).

#### Il sistema di rilevazione dal 2002

Nel 2002 veniva introdotta l'informatizzazione della rilevazione sui CedAP, mediante l'adozione di una nuova versione di questo documento (D.M. n. 349 del 16 luglio 2001). Nel decreto si stabiliva che il CedAP è uno strumento utilizzabile ai fini statistici e di sanità pubblica e deve contenere informazioni sociodemografiche sui genitori, informazioni sulla gravidanza, sul parto, sul neonato, sulle cause di natimortalità e sulla presenza di malformazioni.

È redatto entro dieci giorni dalla nascita a cura della ostetrica o del medico che ha assistito il parto. L'originale di tale documento deve essere conservato presso la direzione sanitaria dell'istituto di cura in cui è avvenuto il parto. Le informazioni contenute nel CedAP vengono trasmesse alle Regioni e Province autonome che, a loro volta, le trasmettono su supporto magnetico al Ministero della Salute che le trasferisce all'archivio dei dati all'ISTAT.

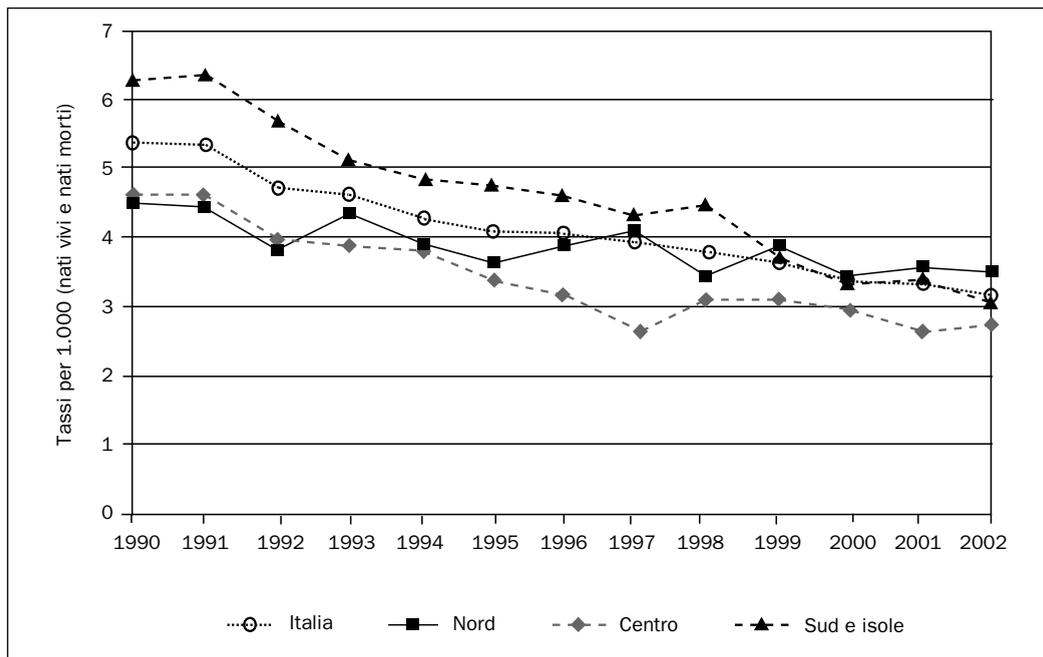
Il sistema di rilevazione ha presentato, nella fase di avvio, alcune difficoltà nel garantire completezza e qualità dei dati. L'ultimo Rapporto del Ministero della Salute, relativo ai nati del 2004, evidenzia una significativa disparità della rilevazione tra le Regioni. Le Regioni critiche restano il Molise e la Calabria: la prima ha adottato nel luglio 2005 una delibera di giunta per la realizzazione di un sistema informativo dedicato, mentre per la seconda non è noto se esista un piano di avvio sistematico e automatizzato della rilevazione.

Dopo la riforma del titolo V della Costituzione (legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001) la rilevazione delle Schede di morte e quella dei Certificati di assistenza al parto (CedAP) possono essere gestite e articolate in modo differenziato a livello regionale, fatti salvi naturalmente gli obblighi derivanti dalla normativa dello Stato.

La regionalizzazione dei sistemi informativi, se da un lato può favorire una lettura più appropriata degli specifici contesti, dall'altro rischia di determinare la mancata conoscenza della realtà nazionale, l'impossibilità ad effettuare confronti tra le diverse aree del Paese, un aumento dei costi nonché la ridondanza delle informazioni.

Soppressa la Scheda di nascita, la rilevazione dei nati morti è stata interrotta per gli anni tra il 1999 e il 2001. Il 1996 è l'ultimo anno per il quale sono stati pubblicati dati dettagliati sulla natimortalità. Per gli anni 1997 e 1998 è continuata la rilevazione del fenomeno con le Schede di nascita e sono stati pubblicati solo i dati sulla natimortalità per causa. Per gli anni 1999-2000-2001 è disponibile solo il numero complessivo dei nati morti, ottenuto mediante il modello riepilogativo D.7.A.

Secondo i dati CedAP, nel 2003 il tasso di natimortalità risulterebbe del 3,15‰. Il condizionale è d'obbligo in quanto la qualità delle informazioni è tuttora insoddisfacente. In Regioni che hanno elaborato i propri dati (Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania...) si ri-



**Figura 9.2**

Natimortalità Italia e grandi aree geografiche 1990-2002. Fonte: Health for All Italia, [www.istat.it](http://www.istat.it)

levano incongruenze tra l'informazione relativa alla vitalità del nato e la compilazione della sezione del CedAP relativa al nato morto (analogamente a quanto accade per la sezione del CedAP relativa al riscontro di malformazioni). Per migliorare la qualità della rilevazione in alcune realtà (vedi Emilia-Romagna), nell'ambito di un progetto di formazione specifico per la natimortalità, si è deciso di affidare al pediatra la compilazione della sezione del CedAP relativa al nato morto (entro i dieci giorni precedenti la chiusura amministrativa del CedAP), lasciando all'ostetrica la sola registrazione del dato di vitalità. Questo intervento dovrebbe garantire un miglioramento della qualità dei dati rispetto alla registrazione che, a tutt'oggi, avviene in sala parto da parte del medico che rileva il decesso.

### Natimortalità, mortalità perinatale e infantile in Italia

Stanti i limiti sopra enunciati, relativi ai cambiamenti intervenuti nella registrazione dei dati, l'andamento del tasso di natimortalità nel periodo 1990-2002 è riportato nella figura 9.2.

Si osserva una discreta riduzione non solo del tasso di natimortalità nazionale (dal 5,4‰ nel 1990 al 3,2‰ nel 2002), ma anche delle differenze esistenti tra le diverse aree del Paese.

Mentre nel 1990 la differenza secondo l'area geografica, tra tasso di natimortalità più e meno elevato, è pari all'1,7‰ (6,3‰ di Sud e isole vs. 4,6‰ del Nord), il divario si riduce nel 2002 allo 0,7‰.

La riduzione del tasso di natimortalità sarebbe da attribuire essenzialmente a un drastico miglioramento osservato nel Mezzogiorno. È stato utilizzato il condizionale poiché i mutamenti intervenuti nei metodi di rilevazione potrebbero, almeno in parte, spiegare la riduzione del-

le differenze osservata (nel 1998, ultimo anno in cui sono state utilizzate le schede di nascita, la differenza tra Sud-isole e Centro Italia era ancora pari all'1,4‰).

Nelle figure 9.3a-d è riportato l'andamento di natimortalità e mortalità infantile, in Italia e per grandi aree geografiche, nel periodo 1990-2002. Tenendo presenti le cautele relative alle modalità di registrazione dei dati si può osservare:

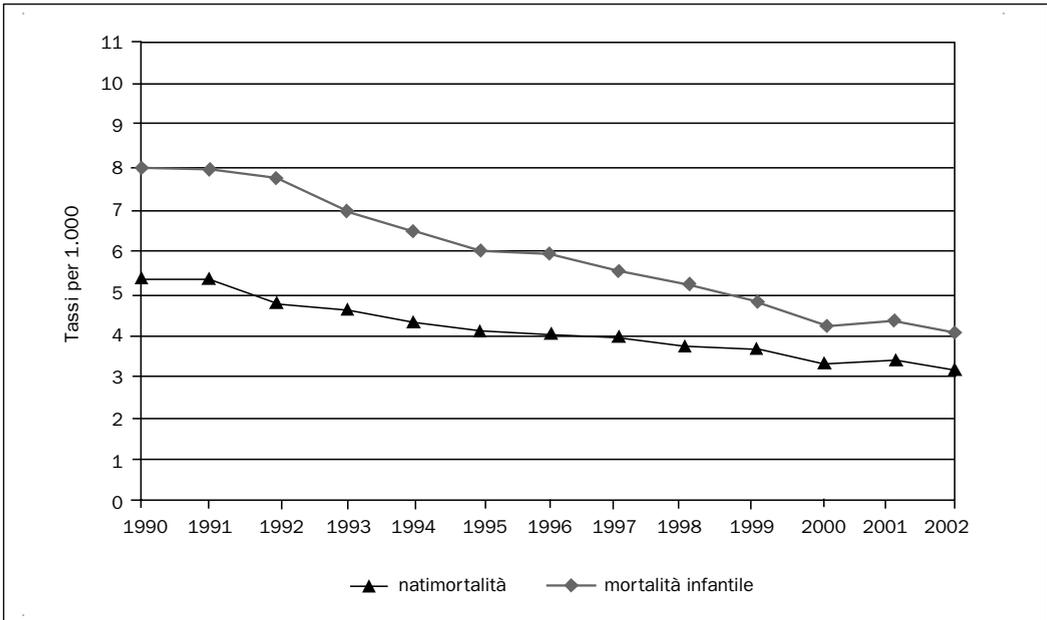
- a livello nazionale, che la riduzione del tasso di mortalità infantile (da 8,2‰ nel 1990 a 4,1‰ nel 2002; decremento del 50%) è maggiore rispetto a quella relativa alla natimortalità (dal 5,4‰ al 3,2‰; riduzione del 33,3%);
- che nel Nord Italia dal 1997 si registra una sostanziale sovrapposizione dei dati; ciò significa che il numero di nati morti è circa eguale ai nati che decedono nel primo anno di vita. È da segnalare come si osservi un decremento della mortalità infantile simile al dato nazionale (dal 6,5‰ al 3,3‰; riduzione del 49,2%), mentre minore risulta quello osservato per la natimortalità (dal 4,6‰ al 3,5‰; riduzione del 23,9%);
- che nel Centro Italia si registra un decremento maggiore, rispetto al dato nazionale, sia per la mortalità infantile (dal 7,0‰ al 3,2‰; riduzione del 54,2%), che per la natimortalità (dal 4,7‰ al 2,8‰; riduzione del 40,4%);
- che nel Sud Italia e nelle isole si osserva un decremento minore, rispetto al dato nazionale, per la mortalità infantile (dal 9,9‰ al 5,3‰; riduzione del 46,5%), mentre risulta maggiore quello relativo alla natimortalità (dal 6,3‰ al 3,1‰; riduzione del 50,8%).

Un sensibile decremento della natimortalità si osserva dal 1999 quando, come già affermato, cambia la modalità di stima del tasso di natimortalità.

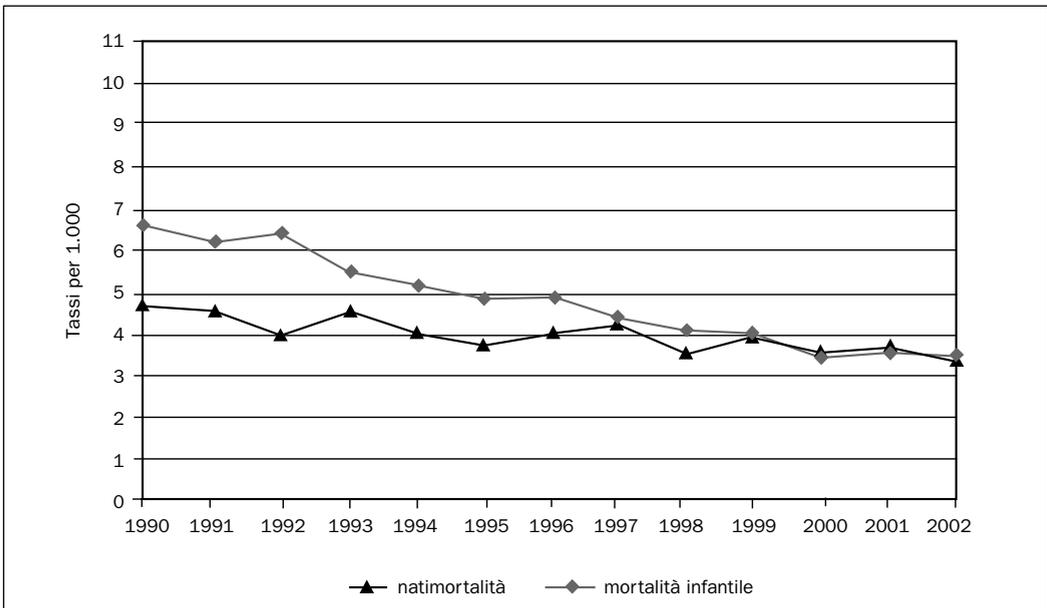
Nel complesso si può affermare che, stanti i diversi valori di partenza nelle aree geografiche prese in considerazione, solo nel Sud Italia il tasso di mortalità infantile risulta ancora discretamente superiore a quello di natimortalità.

Nelle figure 9.4a-d è riportato l'andamento delle componenti della mortalità perinatale in Italia e per grandi aree geografiche, nel periodo 1990-2002:

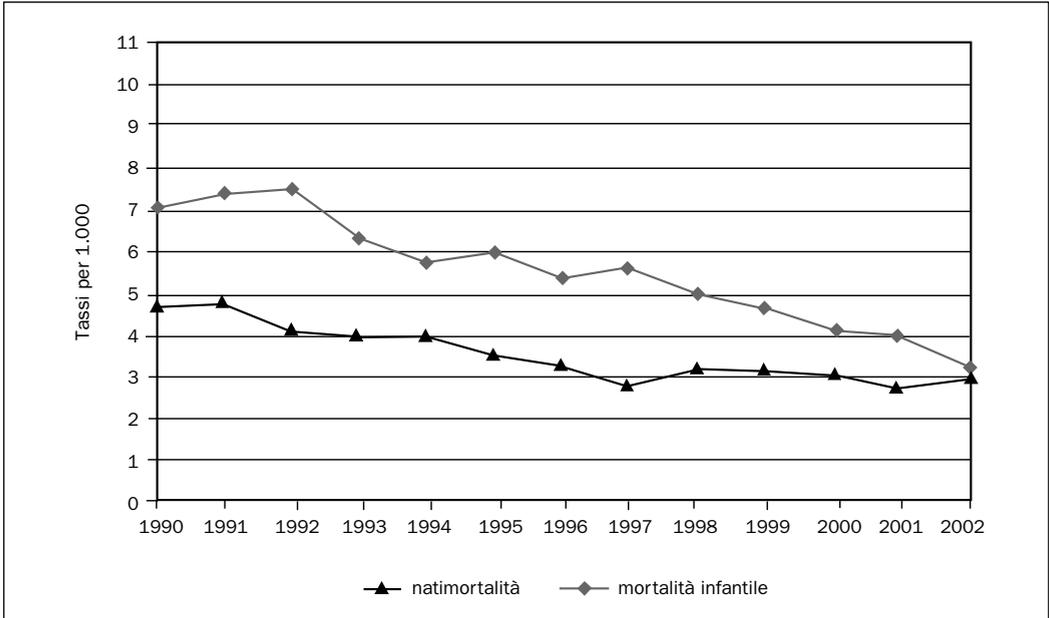
- sul piano nazionale si osserva un decremento della mortalità neonatale precoce (dal 5,1‰ al 2,1‰; riduzione del 58,8%), maggiore di quello della natimortalità (dal 5,4‰ al 3,2‰; riduzione del 40,7%) e della neonatale tardiva (dall'1,3‰ allo 0,9‰; riduzione del 30,7%);
- nel Nord Italia si osserva un netto decremento della mortalità neonatale precoce (dal 3,8‰ all'1,8‰; riduzione del 52,6%), una discreta riduzione della neonatale tardiva (dall'1,0‰ allo 0,6‰; meno 40,0%) e una minore riduzione della natimortalità (dal 4,6‰ al 3,5‰; meno 23,9%);
- nel Centro Italia l'andamento delle curve di mortalità neonatale precoce e della natimortalità tende a sovrapporsi con variazioni annuali fino al 1997; da quell'anno la riduzione della mortalità neonatale precoce è più marcata di quella a carico della natimortalità. Si osserva una netta riduzione della mortalità neonatale precoce (dal 4,6 all'1,5‰; meno 67,4%), mentre minore è il decremento per la natimortalità (dal 4,7 al 2,8‰; riduzione del 40,4%) e per la mortalità neonatale tardiva (dall'1,1 allo 0,6‰; riduzione del 36,6%);
- un andamento delle curve analogo al precedente caratterizza il Sud e le isole (solo dal 1998 la mortalità neonatale precoce presenta costantemente valori inferiori a quelli della natimortalità). Si osserva un netto decremento della mortalità neonatale precoce (dal 6,2 al 2,8‰; riduzione del 54,8%), analogo a quello della natimortalità (dal 6,3‰ al 3,1‰; -50,8%), mentre inferiore è il decremento osservato per la neonatale tardiva (dall'1,6‰ all'1,2‰; -25,0%).



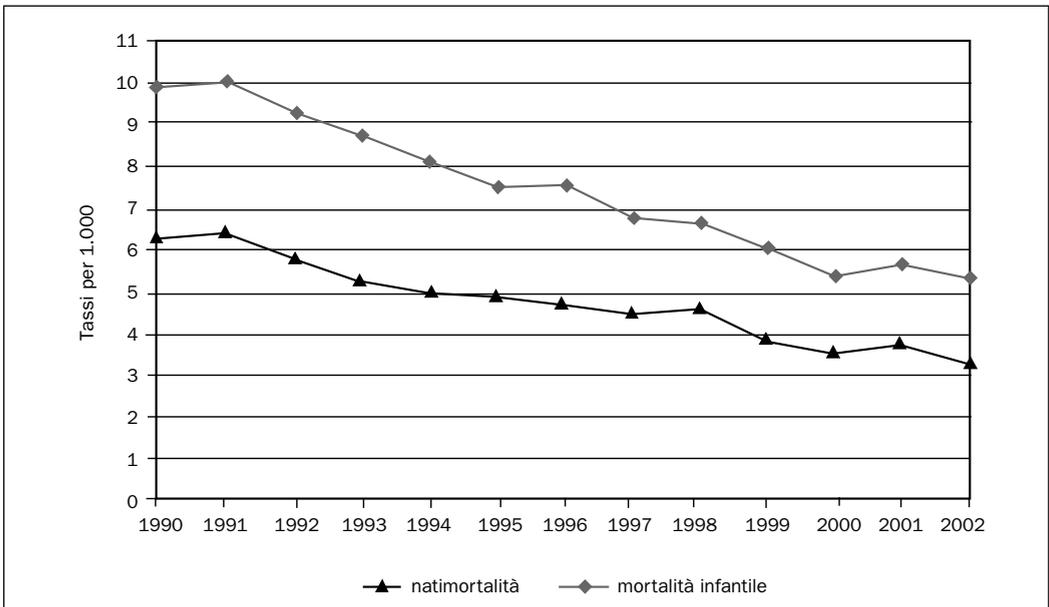
**Figura 9.3a**  
Natimortalità e mortalità infantile in Italia, 1990-2002



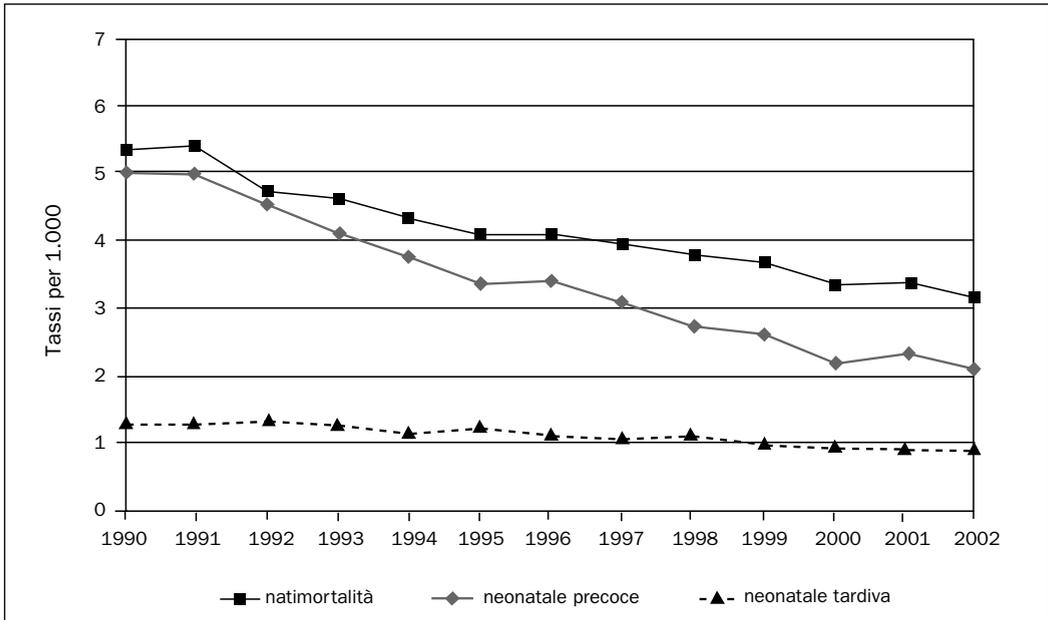
**Figura 9.3b**  
Natimortalità e mortalità infantile nel Nord Italia, 1990-2002



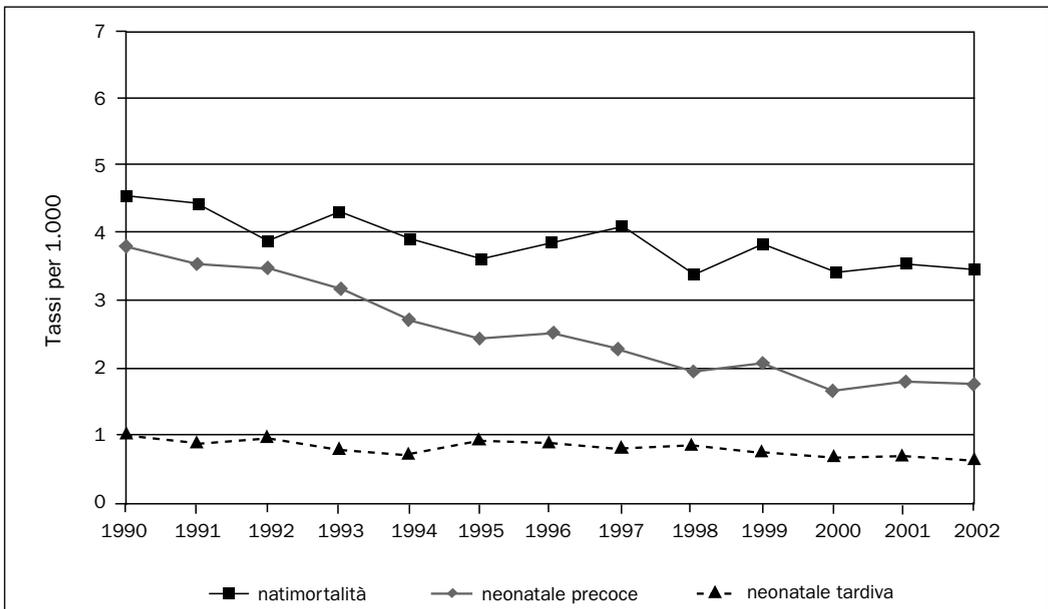
**Figura 9.3c**  
Natimortalità e mortalità infantile nel Centro Italia, 1990-2002



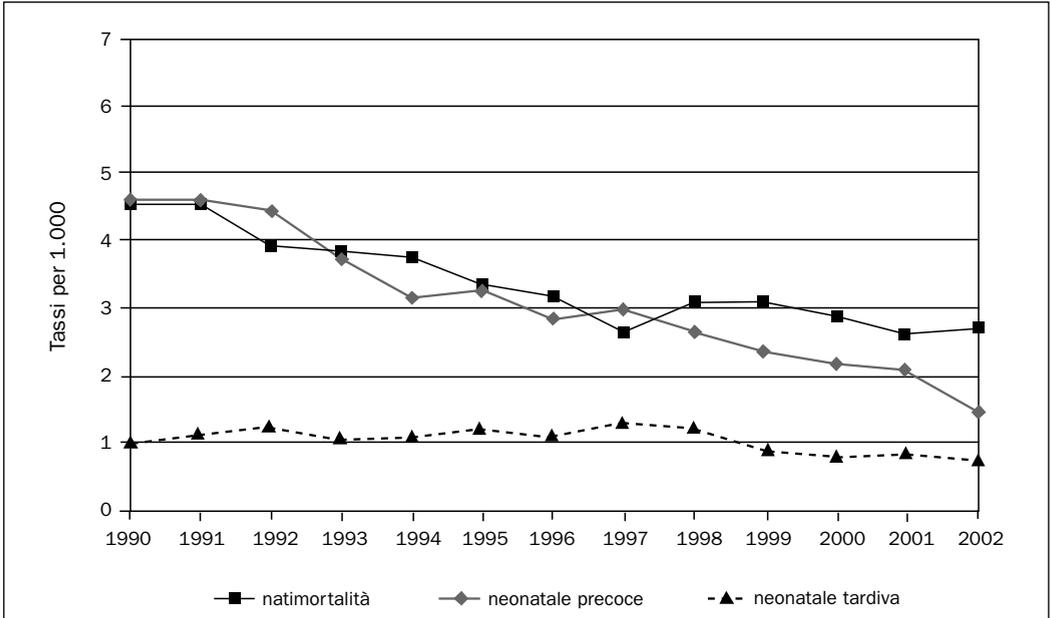
**Figura 9.3d**  
Natimortalità e mortalità infantile nel Sud Italia e nelle isole, 1990-2002



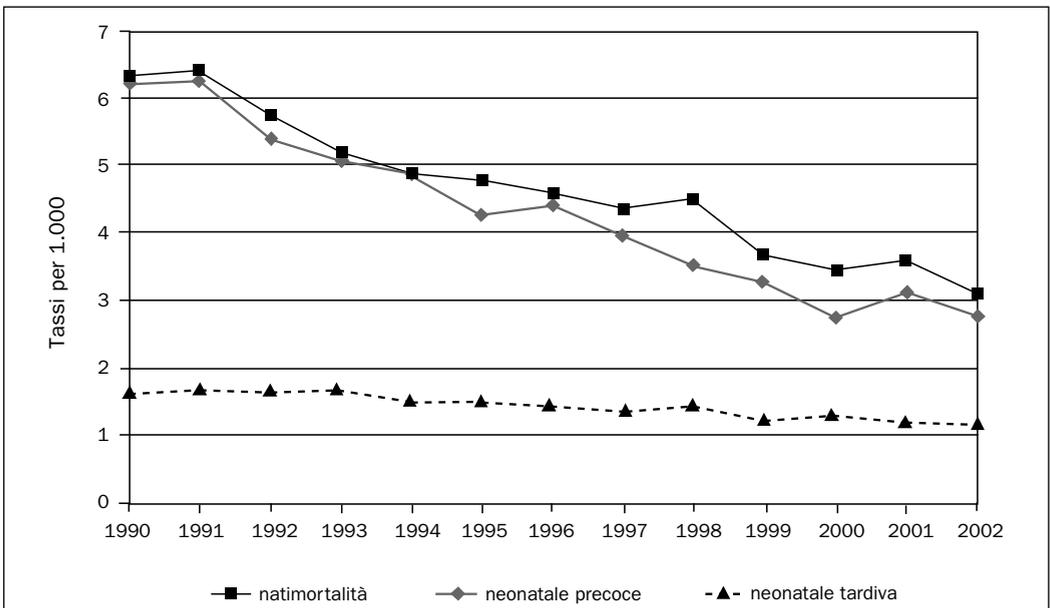
**Figura 9.4a**  
Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva in Italia, 1990-2002



**Figura 9.4b**  
Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Nord Italia, 1990-2002

**Figura 9.4c**

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Centro Italia, 1990-2002

**Figura 9.4d**

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Sud Italia e nelle isole, 1990-2002

Dall'insieme dei dati analizzati emergono le seguenti considerazioni:

- Negli ultimi quindici anni si sono registrati importanti miglioramenti nell'andamento della mortalità perinatale e infantile. Persistono le differenze tra le diverse aree del Paese, con un importante svantaggio relativo alle regioni meridionali. Si segnala come diversi studi<sup>16-19</sup> evidenzino l'associazione tra differenziale di natimortalità (nonché di mortalità infantile) e una diversa distribuzione geografica di fattori di rischio biologici quali il basso peso neonatale, la parità<sup>16</sup> e l'età materna.<sup>18 19</sup>
- La natimortalità costituisce a livello nazionale e, in modo particolare, nelle aree del Paese ove si sono registrati i maggiori decrementi della mortalità neonatale precoce, il maggior contributo al tasso di mortalità perinatale (vedi figura 9.5).
- Il numero di nati morti è ormai sovrapponibile a livello nazionale (in particolare nel Nord e nel Centro) al numero di decessi registrato in tutto il primo anno di vita. Tale dato deve essere valutato alla luce di quanto affermato sulla sottostima della natimortalità determinata dalla definizione utilizzata in Italia (cut-off a 25<sup>+5</sup> settimane di età gestazionale per distinguere dall'aborto spontaneo).
- La natimortalità sembra avere un minor ruolo nel Sud e nelle Isole, sia in termini relativi (in tali aree i tassi di mortalità neonatale sono maggiori rispetto al Centro-Nord) che assoluti (il tasso di natimortalità è inferiore a quello del Nord). Tali dati devono essere analizzati con cautela stante i problemi di registrazione dei dati più volte richiamati.

## *Natimortalità e mortalità perinatale: quale rapporto?*

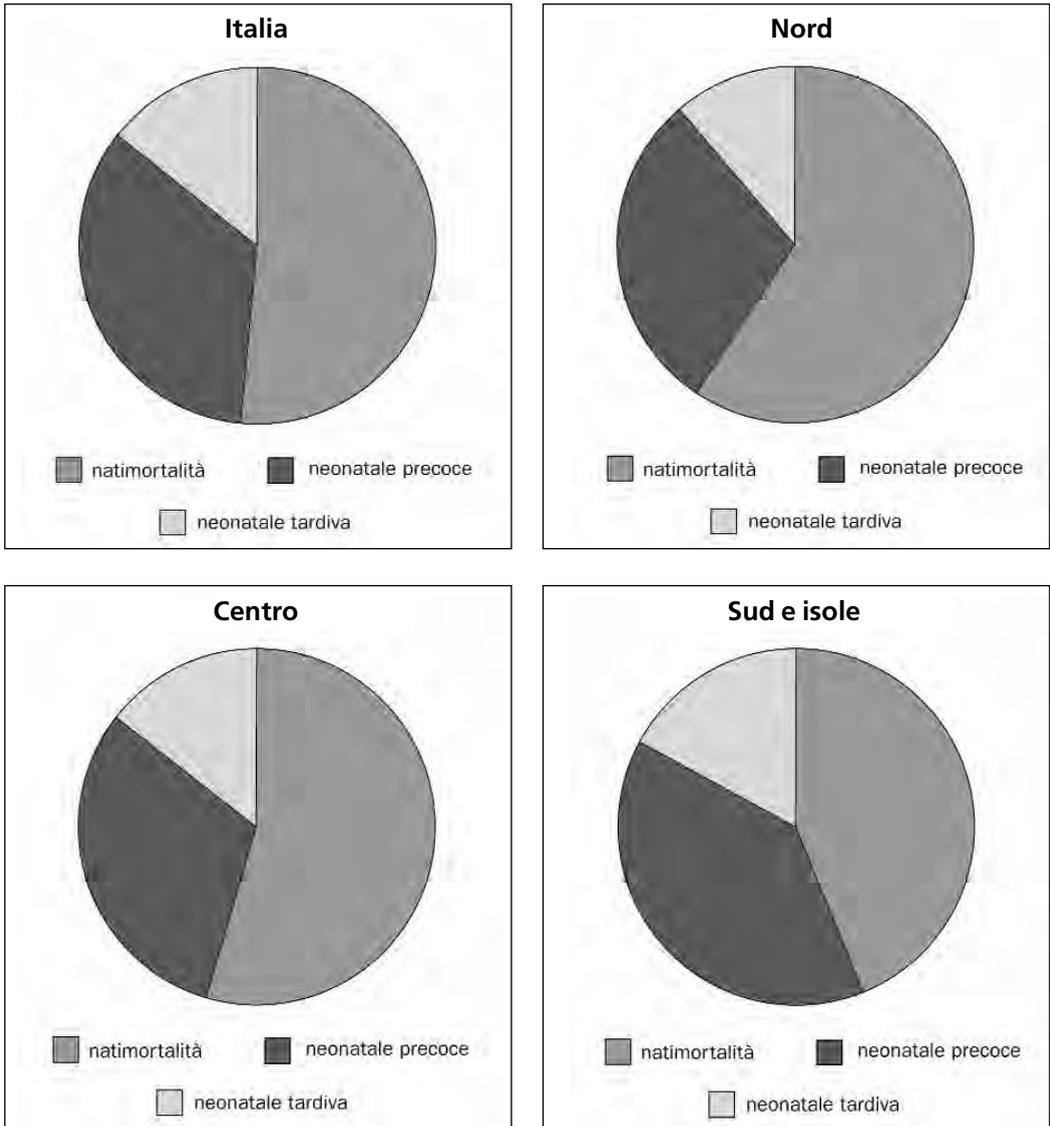
### **Elementi di epidemiologia**

La difficoltà precedentemente esposta nel differenziare, al momento della registrazione, i nati morti dai bambini deceduti nei primi minuti di vita (soprattutto per nati ad età gestazionali estremamente basse) è una delle ragioni che hanno determinato, negli anni Cinquanta, la scelta di accorpare i nati morti ai morti nei primi sei giorni di vita (mortalità neonatale precoce) calcolando la mortalità perinatale.

Un secondo elemento che ha contribuito alla decisione di valutare la mortalità perinatale è legato allo scarso sviluppo che in quel periodo avevano le cure intensive neonatali. Era allora comprensibile che le cause di morte fossero ascritte a un comune denominatore costituito dalla storia e dall'assistenza ostetrica. A rafforzare tale scelta stava inoltre il fatto che un importante contributo alla natimortalità era determinato dal decesso intra-partum che oggi, nei Paesi sviluppati, è viceversa marginale, poiché la quasi totalità dei decessi si verifica prima dell'inizio del travaglio.<sup>20</sup>

Ha ancora senso, nella fase odierna, accorpare la natimortalità e la mortalità neonatale precoce? Già vent'anni or sono C. Corchia, nell'affrontare il tema dell'interpretazione dei dati perinatali, sottolineava come «essendo le cause che li determinano in parte diverse e... che gli interventi che hanno un effetto positivo sull'uno non necessariamente devono dare lo stesso risultato sull'altro... sia consigliabile analizzare separatamente la natimortalità e la mortalità neonatale».<sup>21</sup>

Un esempio di come la natimortalità e la mortalità neonatale precoce differiscano rispetto alle loro principali cause è rappresentato dalle anomalie congenite. Si osserva come alcune di queste siano responsabili di morte fetale (soprattutto nel primo trimestre) mentre altre,



**Figura 9.5**

Distribuzione percentuale natimortalità, neonatale precoce e tardiva, Italia e grandi aree geografiche, 2002

diverse dalle prime, determinano un decesso solo dopo la nascita (si pensi alle cardiopatie dotto-dipendenti, all'ipoplasia polmonare, ecc.). I dati del Canadian Perinatal Surveillance System supportano questa osservazione, evidenziando come a 25 settimane di età gestazionale il rischio di natimortalità da anomalie congenite presenti un tasso di mortalità specifico per causa del 3,8/10.000 nati a fronte di un'incidenza di mortalità neonatale precoce pari al 9,3/10.000 nati vivi.<sup>22</sup> Se, viceversa, si analizza l'asfissia, si rileva come il rischio di natimortalità sia pari al 17,1/10.000 a fronte del 2,9/10.000 che caratterizza la mortalità neonatale precoce.

Oltre a queste considerazioni di ordine eziopatogenetico vi sono alcuni elementi di ordine statistico che devono essere tenuti presenti allorché si valuti l'ipotesi di superare la definizione di mortalità perinatale. È necessario affrontare un tema emerso negli ultimi anni, quello del *rischio prospettico di natimortalità*.

### Tasso di natimortalità specifico per età gestazionale e rischio prospettico

Allorché si calcola il *tasso di mortalità neonatale precoce* i soggetti «a rischio» di decedere nei primi 6 giorni di vita (denominatore) sono tutti quelli che sono nati vivi; il rischio di morire è quindi dato dal rapporto tra i decessi registrati nei primi 6 giorni di vita e il totale dei nati vivi.

Il *tasso di natimortalità* è determinato, analogamente, dal rapporto tra tutti i nati morti e, al denominatore, la somma dei nati vivi e dei nati morti. Se tuttavia si vuole analizzare il tasso di natimortalità alle diverse età gestazionali, il calcolo presenta alcune peculiarità.

Per i nati morti a una data età gestazionale il convenzionale *tasso specifico per età gestazionale* è rappresentato dalla proporzione dei deceduti su tutti i nati a quell'epoca gestazionale; essa rappresenta il *rischio istantaneo* di morire a quella settimana e viene calcolato utilizzando al denominatore la somma dei nati vivi e nati morti (ad esempio, a 27 settimane). Tale calcolo tuttavia non rappresenta compiutamente il rischio di decesso in utero in quanto la popolazione *esposta* al rischio di morte è quella che nasce in quella settimana (nati vivi e nati morti a 27 settimane), ma anche quella dei feti per cui continua la vita intrauterina (che nasceranno, vivi o morti, nelle settimane successive).

Partendo da queste considerazioni è stato introdotto<sup>23</sup> il *rischio prospettico di natimortalità* che, per una determinata età gestazionale, è dato dal rapporto tra decessi registrati in quella settimana e, al denominatore, la somma dei nati in quella settimana e nelle settimane successive. Il rischio prospettico di natimortalità riprende quanto già proposto a metà degli anni Settanta da Karlberg e Priolisi, che definivano il «tasso o rischio di morire in utero a una data età gestazionale».<sup>24</sup>

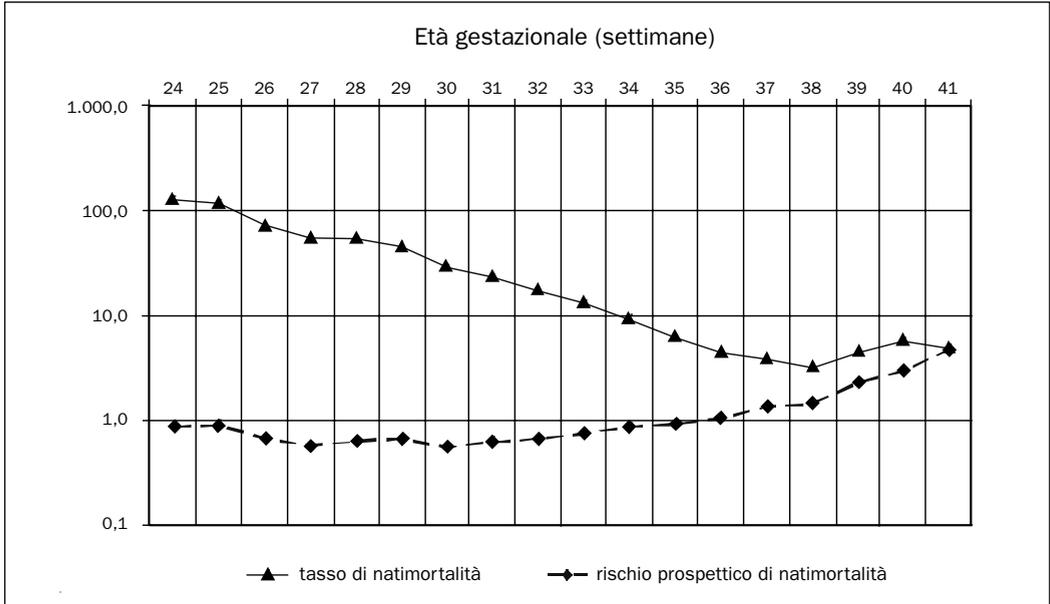
Utilizzando i dati di uno studio condotto negli USA<sup>25</sup> è possibile confrontare (figura 9.6) l'andamento del *rischio istantaneo* (tasso di natimortalità specifico per età gestazionale) e quello del *rischio prospettico di natimortalità*.

Si osserva che mentre il tasso di natimortalità decresce all'aumentare dell'età gestazionale fino alle 38 settimane e mostra un incremento dalla 39<sup>a</sup> settimana, il rischio prospettico di natimortalità aumenta a partire dalle 31 settimane di gestazione.

Il tema delle ricadute sul piano clinico del rischio prospettico di natimortalità, in particolare per quanto riguarda la mortalità «non spiegata», sarà affrontato in un successivo paragrafo.

In questo ambito interessa sottolineare che, allorché i nati morti siano associati alle morti neonatali precoci come «morti perinatali», i tassi di mortalità specifici per età gestazionale riflettono un denominatore appropriato per quanto riguarda le morti neonatali precoci, ma inappropriato relativamente ai nati morti.

Se si utilizza il tasso di mortalità specifico per peso neonatale (scelta derivante sovente dall'incertezza relativa al calcolo dell'età gestazionale), è necessario tenere conto che il determinante primario del peso neonatale è rappresentato dalla stessa età gestazionale. La difficoltà maggiore nell'interpretazione dei dati è rappresentata dal fatto che in caso di feti con ritardo di crescita intrauterino (condizione associata a un significativo rischio di natimortalità) il numeratore include molti feti con ritardo di crescita, mentre il denominatore comprende nati vivi, nello stesso range di peso, la maggioranza dei quali sono pretermine di peso appropriato. Tale difficoltà, peraltro, ha portato alcuni autori a chiedersi la reale utilità di «aggiustare»<sup>26</sup> i dati di natimortalità e mortalità infantile secondo il peso neonatale.<sup>27 28</sup> L'aggiustamento per pe-

**Figura 9.6**

Tasso di mortalità specifico per età gestazionale e rischio prospettico di natimortalità

so a rigore dovrebbe riguardare solo la mortalità infantile o neonatale e non la natimortalità. Bisogna però distinguere: una cosa è considerare i tassi specifici per classi di peso (intervento corretto da un punto di vista metodologico), un'altra è standardizzare per distribuzione del peso, operazione che è stata criticata dal punto di vista metodologico perché potrebbe introdurre dei bias dovuti proprio alla diversa forma delle distribuzioni delle popolazioni che si vogliono confrontare. Una revisione delle problematiche connesse alla stima del rischio di morte perinatale è stata condotta da G. Smith.<sup>29</sup>

Le considerazioni sopraesposte portano alcuni autori<sup>15</sup> alla proposta di analizzare separatamente, nei Paesi sviluppati, la natimortalità e la mortalità neonatale precoce, stante il diverso peso dei fattori eziologici e i problemi associati alla definizione del denominatore allorché si analizzano i dati di mortalità specifici per età gestazionale o peso neonatale.

Condividendo tale proposta sembra utile sottolineare che la stessa non deve in alcun modo costituire un superamento dell'approccio perinatale sviluppatosi, in misura ancora insufficiente, negli ultimi anni. Non vorremmo che una lettura semplicistica della proposta tendesse ad attribuire agli ostetrici la responsabilità dell'analisi della natimortalità e ai neonatologi quella della mortalità neonatale. Un corollario di tale proposta è costituito da una diversa analisi:

- della natimortalità estendendo lo studio anche all'abortività tardiva (ad esempio, dalle 20 settimane di età gestazionale) e studiando il ruolo assunto dai diversi determinanti in relazione alla differente età gestazionale in cui si verifica il decesso;
- della mortalità neonatale, superando, almeno in parte, la distinzione tra precoce e tardiva, stante che i progressi registrati nelle cure intensive neonatali possono ritardare la data del decesso per nati esposti agli stessi determinanti di mortalità.

## Le cause e i fattori di rischio associati alla natimortalità

Non è facile, dai dati di letteratura, comprendere quale peso assumano i diversi determinanti di natimortalità.<sup>30</sup>

Uno studio, condotto in Italia, relativo alla validità della certificazione di natimortalità, evidenzia una sottosegnalazione delle cause, in particolare per quanto riguarda le anomalie congenite e l'asfissia intrapartum e sottolinea l'assoluta necessità, per una corretta classificazione, di poter disporre dei dati derivanti dall'autopsia.<sup>31</sup> Uno studio, condotto negli USA, evidenzia, analogamente, una scarsa accuratezza dei certificati di morte per anomalie congenite (escluse l'anencefalia e la sindrome di Down) e per le condizioni associate a patologie placentari e del funicolo.<sup>32</sup>

Nei Paesi sviluppati la maggior parte dei decessi si verifica prima dell'inizio del travaglio (*ante partum*), mentre marginale risulta la quota dei decessi che avvengono durante il parto (*intrapartum*); questi ultimi costituiscono un importante indicatore della qualità delle cure perinatali al momento del parto e dovrebbero determinare meno del 10% della natimortalità.<sup>3</sup>  
<sup>20,33</sup> In questo testo l'analisi delle cause di natimortalità sarà confinata a quelle che caratterizzano l'evento nei Paesi sviluppati.

Una revisione sistematica<sup>34</sup> ha identificato i fattori di rischio materni (malattie e altri fattori) che più frequentemente sono associati a un incremento del tasso di natimortalità (tabelle 9.1a-1b).

Per alcuni fattori di rischio si rilevano ampi margini, nel range relativo sia al tasso stimato di natimortalità che alla misura del rischio (odds ratio). Se si tiene conto della prevalenza della condizione si comprende come la frazione attribuibile (i casi di natimortalità evitati se si rimuovesse il fattore di rischio) risulta estremamente diversa per i singoli fattori pur in presenza di valori di rischio relativo analoghi. Se, ad esempio, si prendono in considerazione i disordini della tiroide, la frazione attribuibile\* risulta compresa tra 0,2% e 3,9%, mentre nel caso dell'ipertensione cronica il suo valore è tra 2,9% e 18,1%. Tale stima dovrebbe naturalmente essere rivalutata considerando, rispetto all'analisi univariata, l'effetto dell'interazione. È questo un punto di particolare rilevanza in quanto non è facile, né del tutto comprensibile, la stima della frazione attribuibile. I singoli fattori di rischio non sono quasi mai presenti uno alla volta, come si evince anche dal fatto che la somma delle loro frequenze è molto superiore rispetto al 20% atteso (vedi tabella 9.1a). Ciò significa che quando i rischi relativi sono molto alti, ciò è verosimilmente dovuto alla contemporanea presenza di altri fattori di rischio. Ne consegue che la rimozione di un solo fattore abbasserà il rischio relativo molto meno di quanto è stimabile solo in base alla sua frequenza.

Se si analizza il contributo che le diverse cause di natimortalità determinano sul totale si rilevano ampie differenze tra le casistiche. Nella tabella 9.2 sono riportati i dati di alcuni tra i maggiori studi della letteratura. Se si analizzano, ad esempio, i dati relativi al ruolo assunto dalle anomalie congenite quale causa di morte si va dal 6% al 15,4%, analogamente per le infezioni dal 2% al 24%.

Analizzando le cause di morte nelle diverse casistiche è necessario tenere conto:

- *Del periodo in cui è stato svolto lo studio.* Importanti mutamenti sono stati registrati negli ultimi decenni nei Paesi sviluppati.<sup>39</sup> Ad esempio, l'introduzione dell'immunoprofilassi per

---

\* Assumendo, stante la bassa incidenza dell'evento natimortalità, che l'odds ratio sia sovrapponibile al rischio relativo, si può calcolare la frazione attribuibile come un rapporto:  $[\text{prevalenza} \times (\text{rischio relativo} - 1)] / [\text{prevalenza} \times (\text{rischio relativo} - 1) + 1]$ .

Tabella 9.1a  
**Stima dei fattori di rischio materni (malattie) e rischio di natimortalità<sup>34</sup>**

Condizioni	Prevalenza	Tasso stimato di natimortalità	Odds ratio
Tutte le gravidanze		6,4‰	1
Gravidanze a basso rischio	80%	4,0-5,5‰	0,86
Disordini ipertensivi			
ipertensione cronica	6,0-10,0%	6,0-25,0‰	1,5-4,7
ipertensione insorta in gravidanza - lieve	5,8-7,7%	9,0-51,0‰	1,2-4,0
ipertensione insorta in gravidanza - grave	1,3-3,3%	12,0-29,0‰	1,8-4,4
Diabete			
trattato con dieta	2,5-5,0%	6,0-10,0‰	1,2-2,2
trattato con insulina	2,4%	6,0-35,0‰	1,7-7,0
Lupus eritematoso sistemico	<1,0%	40,0-50,0‰	6,0-20,0
Malattie renali	<1,0%	15,0-200,0‰	2,2-30,0
Malattie tiroide	0,2-2,0%	12,0-20,0‰	2,2-3,0
Colestasi gravidica	<0,1%	12,0-30,0‰	1,8-4,4
Obesità (in epoca preconcezionale)			
indice massa corporea 25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	21,0%	12,0-15,0‰	1,9-2,7
indice massa corporea >30,0 kg/m <sup>2</sup>	20,0%	13,0-18,0‰	2,1-2,8

Tabella 9.1b  
**Stima dei fattori di rischio materni (altri fattori) e rischio di natimortalità<sup>34</sup>**

Condizioni	Prevalenza	Tasso stimato di natimortalità	Odds ratio
Tutte le gravidanze		6,4‰	1
Fumo materno (>10 sigarette /die)	10-20%	10,0-15,0‰	1,7-3,0
Bassa scolarità (<12 aa. vs. ≥12 aa.)	30,0%	10,0-13,0‰	1,6-2,0
Precedente nato con difetto crescita intrauterina	6,7%	12,0-30,0‰	2,0-4,6
Precedente nato morto	0,5-1,0%	9,0-20,0‰	1,4-3,2
Gravidanza plurima			
gemellare	2,7%	12,0‰	1,0-2,8
triplice	0,14%	34,0‰	2,8-3,7
Età materna avanzata (confronto con <35 aa.)	0,2-2,0%	12,0-20,0‰	2,2-3,0
35-39 anni	15,0-18,0%	11,0-14,0‰	1,8-2,2
≥40 anni	2,0%	11,0-21,0‰	1,8-3,3
Etnia (donne nere versus bianche)	15,0%	12,0-14,0‰	2,0-2,2

l'incompatibilità Rh ha determinato un crollo della natimortalità associata a tale condizione, così come il miglioramento dell'assistenza ostetrica ha comportato la marcata riduzione dei decessi intrapartum.<sup>36</sup> Viceversa negli ultimi anni sembra emergere un maggior ruolo dell'età materna avanzata e delle gravidanze plurime (in buona parte associate alla maggiore frequenza di riproduzione assistita) che sarebbero in parte responsabili di una tendenza a un incremento della natimortalità.<sup>37 40</sup>

Tabella 9.2

## Confronto delle principali cause di natimortalità in diverse casistiche

	Bell <sup>35</sup>	Petersson <sup>36</sup>	Fretts <sup>37</sup>	Fretts <sup>37</sup>	Fretts <sup>37</sup>	CEMACH <sup>38</sup>
Paese	Inghilterra	Svezia	Canada	Canada	Canada	Regno Unito
Disegno studio	coorte*	coorte*	coorte*	coorte*	coorte*	survey
Anni	1991-2000	1998-99	1980-88	1980-88	1980-88	2005
Numero nati morti	1.404	188	43	62	48	3.676
Età gestazionale (settimane)	>28	>22	24-27	28-36	≥37	>24
Anomalie congenite	6,0%	10,0%	15,0%	8,1%	6,3%	15,4%
Infezioni	2,2%	24,0%	20,0%	8,1%	2,1%	2,0%
Disturbi ipertensivi	4,9%	5,3%	–	1,6%	2,1%	3,1%
Altre patologie materne	3,4%	2,7%	–	4,8%	7,1%	6,0%
Emorragia antepartum e/o distacco placenta	16,5%	18,6%	15,0%	17,7%	12,5%	8,8%
Ritardo crescita intrauterino o insufficienza placenta	non specificato	21,8%	7,5%	19,4%	14,6%	non specificato
Altre cause	11,2%	8,6%	20,0%	14,5%	15,7	12,7
Percentuale casi «non classificati»	55,8%	9,0%	22,5%	25,8%	39,6%	52,0%

\* Si tratta di studi di coorte retrospettivi salvo quello di Petersson che è prospettico.

- *Del disegno dello studio.* Allorché si analizzino dati ricavati da sistemi di sorveglianza che utilizzino certificati di morte è necessario considerare che mentre alcune patologie materne (diabete, ipertensione) o fetali (anencefalia, sindrome di Down) sono riportate in modo sufficientemente accurato, altre condizioni (altre anomalie cromosomiche, patologia placentare e degli annessi) sono caratterizzate da un basso livello di accuratezza.<sup>33</sup> Se viceversa si analizzano studi di coorte, la migliore accuratezza nella definizione della diagnosi è sovente associata alle modeste dimensioni della casistica.
- *Della diversa definizione della natimortalità.* Quanto asserito precedentemente sulla variabilità dell'età gestazionale considerata per la definizione di nato morto (differenziandolo dall'aborto) si ripercuote sul diverso peso delle cause di morte. Le casistiche che prendono in esame la natimortalità precoce (20-27 settimane) riportano, ad esempio, un ruolo maggiore delle infezioni rispetto a quelle che studiano solo la natimortalità tardiva (a partire dalle 28 settimane) in quanto la maggior parte dei decessi per infezione si verifica in età gestazionali molto basse.<sup>41</sup> In particolare i dati di Fretts<sup>37</sup> evidenziano un'ampia variabilità della frequenza delle principali cause di morte al variare dell'età gestazionale presa in considerazione.
- *Della classificazione utilizzata.* A seconda della classificazione, nonché del tipo di protocollo diagnostico adottato, varia in modo significativo la quota di «decessi non spiegati». La quota di «non spiegati» è molto più alta nei due studi con numerosità maggiore,<sup>35,38</sup> probabilmente perché sono stati adoperati sistemi di rilevazione con certificazioni correnti. È questo un punto analizzato specificatamente nei successivi paragrafi.

Un quesito importante è relativo alla possibilità di prevenire una ricorrenza dell'evento.<sup>42</sup> Il rischio di ricorrenza è stimato da 2 a 10 volte rispetto a una gravidanza esitata in un nato vivo; si osserva un incremento (6 volte) anche nella popolazione a basso rischio.<sup>43</sup> L'ampio range è determinato sia dallo scarso numero di studi condotti rispetto a questo quesito, sia dal-

la mancanza di analisi del rischio di ricorrenza specifico per le diverse cause o condizioni associate. Una storia di gravidanza esitata in un nato morto comporta un aumentato rischio, in una futura gravidanza, di: distacco di placenta, parto pretermine e nato di basso peso. Si è evidenziato un basso valore predittivo dei singoli indicatori clinici e laboratoristici (quali anomalie Doppler, anticorpi antifosfolipidi, a-fetoproteina serica, PAPP-A). La difficoltà di individuare quali delle future gravidanze esiteranno in una morte fetale può comportare una inappropriata medicalizzazione (favorita dall'ansia e preoccupazione materna). Per evitare questa tendenza può essere utile garantire un'attenta sorveglianza clinica (ad esempio, nei confronti della possibilità di restrizione della crescita fetale) nonché un supporto relazionale da parte dei professionisti clinici.

### Le classificazioni

Esistono oltre trenta classificazioni dei nati morti; quelle maggiormente utilizzate sono quella proposta da Wigglesworth<sup>44</sup> (integrata con la classificazione ostetrica di Aberdeen<sup>45</sup> e i fattori di rischio feto-neonatali)<sup>46</sup> e, più recentemente, quelle proposte da Chan (PSANZ),<sup>47</sup> Gardosi (ReCoDe)<sup>48</sup> e Korteweg (Tulip).<sup>49</sup>

L'obiettivo principale di un sistema di classificazione «dovrebbe essere quello di fare luce sugli eventi e fornire informazioni per il trattamento futuro. Il miglioramento delle conoscenze è importante al fine della prognosi, della comunicazione ai genitori e della definizione del piano assistenziale in caso di futura gravidanza. Vi è inoltre la necessità di collegare gli interventi di promozione della salute e di prevenzione dei decessi alle osservazioni cliniche e ai risultati della ricerca epidemiologica».<sup>50</sup>

I criteri proposti per la classificazione dovrebbero:<sup>51</sup>

- essere facili da usare da parte dei clinici (ostetrici e pediatri) e degli anatomo-patologi (con competenze fetali), attraverso l'utilizzo di definizioni uniformi non soggette a interpretazioni non univoche;
- garantire un buon livello di accordo clinico (bassa variabilità tra gli osservatori);
- consentire l'utilizzo di sub-classificazioni;
- essere basati su fattori clinici e segni autoptici (compresa l'istologia della placenta);
- essere in grado di individuare l'eventuale fattore eziologico (il fattore che ha innescato la catena di eventi che ha portato al decesso) e/o i principali fattori patogenetici (i determinanti che entrano nella rete causale che porta al decesso);
- essere adeguati sia per quanto riguarda i casi di natimortalità che di mortalità neonatale;
- garantire un'elevata percentuale di classificazione dei casi e, conseguentemente, una bassa frequenza di morti «non spiegate» (un volta effettuati gli accertamenti necessari).

Utilizzando tali criteri è stato effettuato un confronto tra le principali classificazioni (tabella 9.3).<sup>52</sup> Si può rilevare:

- l'ampia eterogeneità nel numero di categorie utilizzate: maggiori (da 6 a 37) e totali (da 12 a 118);
- la mancanza di una guida che sia di ausilio a un'univoca interpretazione delle definizioni proposte fa sì che solo in due casi (PSANZ e Tulip) la concordanza (accordo clinico) risulti eccellente;
- solo in tre classificazioni (PSANZ, ReCoDe e Tulip) vengono utilizzati anche fattori relativi a patologie placentari;

Tabella 9.3

**Confronto tra le principali classificazioni secondo i criteri di de Galan-Rosen**<sup>50 51</sup>

	<b>Wigglesworth</b> <sup>44</sup>	<b>Aberdeen</b> <sup>45</sup>	<b>PSANZ</b> <sup>47</sup>	<b>ReCoDe</b> <sup>48</sup>	<b>Tulip</b> <sup>49</sup>
Paese	Regno Unito	Regno Unito	Australia	Regno Unito	Olanda
Popolazione	nati morti decessi neonatali	nati morti decessi neonatali	nati morti (20 sett.) decessi neonatali	nati morti	nati morti (16 sett.) decessi l'anno
Fattori	materni, fetali	materni, fetali	materni, fetali, poche patologie placenta	materni, fetali, alcune patologie placenta	materni, fetali, alcune patologie placenta
Obiettivi	identificare le cause di morte perinatale per migliorare le conoscenze a fini preventivi (scopo preventivo)	identificare i fattori che probabilmente innescano la catena di eventi che portano al decesso (scopo preventivo)	identificare i fattori che probabilmente innescano la catena di eventi che portano al decesso (scopo preventivo)	identificare le condizioni rilevanti al momento del decesso: che cosa è successo di sbagliato, non perché (scopo di sanità pubblica, insegnamento e counselling)	identificare le cause sottostanti e il meccanismo del decesso (scopo preventivo e di counselling)
Validità e facilità di utilizzo					
• Categorie maggiori	9	8	11	37	6
• Categorie totali	12	22	118	39	42
• Gerarchia	sì	sì	nella maggior parte	sì	«non strettamente» sì
• Guida alla definizione	no/minima	no/minima	sì	minima	sì
• Concordanza	debole	buona	eccellente	?	eccellente
Include categorie per					
• Ritardo crescita fetale	no	no	sì	sì	no
• Decesso antepartum non spiegato	sì	parzialmente incluso	sì	sì	parzialmente incluso
• Inclassificabile	sì	sì	parziale	sì	sì
• Condizioni associate	no	no	sì	sì	no
• Decesso intrapartum	sì	no	sì	sì	no

- solo in due classificazioni (PSANZ e ReCoDe) viene preso in esame in modo esplicito il ritardo di crescita fetale,
- solo in tre classificazioni (Wigglesworth, PSANZ e ReCoDe) si analizzano i casi di decesso intrapartum.

Analizzando gli obiettivi delle diverse classificazioni si evidenzia come in due di esse (Aberdeen e PSANZ) si privilegii «l'identificazione dei fattori che hanno innescato la catena di

eventi», in una (Wigglesworth) «le cause di morte» analogamente a quanto proposto dalla Tulip, che tuttavia aggiunge «il meccanismo del decesso» mentre nel caso della ReCoDe si punta l'attenzione sulle «condizioni rilevanti al momento del decesso».

La differenza degli obiettivi tra le diverse classificazioni è il risultato di una difficoltà ad analizzare la rete causale che determina il decesso. J.F. Frøen sottolinea che:

- la *tappa finale* della maggior parte dei diversi meccanismi patogenetici che portano al decesso fetale è rappresentata dal danno ipossico-ischemico cerebrale. È evidente che tale evento non può essere assunto e codificato come causa di morte né allorché viene evidenziato, in quanto esito comune a diverse patologie, né allorché venga escluso (per mancanza di autopsia);
- i *comuni meccanismi* che portano al decesso non sono utilizzabili quali categorie per classificare la causa di morte. La maggior parte delle patologie che portano al decesso in utero comporta la presenza di una delle tre condizioni che i patologi riconoscono come causa di morte: l'asfissia, lo shock e l'ipossia cronica/acidemia. Uno di questi tre segni sarà presente nella maggior parte dei casi e, con l'eccezione dell'asfissia intrapartum, risulta troppo aspecifico per essere utilizzato come causa di morte.
- l'individuazione dei *fattori di rischio* non risulta utilizzabile ai fini della classificazione dei decessi.

Stante la differenza degli obiettivi alcune difficoltà sono comuni a quasi tutte le classificazioni proposte:

- *Distinguere i fattori eziologici, le condizioni di rischio e la patogenesi.*  
La difficoltà a operare tale distinzione può essere resa evidente con un esempio. La classificazione utilizzata dall'indagine confidenziale del Regno Unito (CEMACH),<sup>38</sup> che contempla l'integrazione tra le proposte di Wigglesworth e Aberdeen, è caratterizzata da un elevato numero di decessi «non spiegati» (52%). Tale frequenza si riduce sensibilmente (15,2%) se si adotta la classificazione proposta da Gardosi (ReCoDe)<sup>47</sup> che tuttavia inquadra la maggior parte di tali decessi nella categoria «restrizione della crescita fetale», condizione che costituisce un elemento patogenetico ascrivibile a diverse eziologie. Se si analizza nel dettaglio la classificazione ReCoDe si verifica come alcune delle categorie siano ascrivibili a fattori eziologici, altre a meccanismi patogenetici, mentre vi sono alcune condizioni che possono appartenere all'una o all'altra categoria (tabella 9.4). Per quanto riguarda quest'ultima tipologia si prenda ad esempio il distacco intempestivo di placenta: può costituire il meccanismo patogenetico della rete causale tra quadro ipertensivo materno e decesso fetale o avvenire senza apparente fattore causale a monte e, in questo caso, essere considerato come fattore eziologico. Analoghe considerazioni possono essere svolte se si analizza la classificazione Tulip che, accanto a categorie eziologiche (anomalie congenite, infezioni), ne comprende altre (patologie placentari, prematurità o immaturità) che assai sovente descrivono meccanismi patogenetici.
- *Definire correttamente la classificazione degli eventi in base alla rete causale.*  
Si è già sottolineato come solo due proposte (PSANZ e Tulip) forniscano una guida esplicita alla classificazione.  
Definire la causa non è semplice: l'esistenza di un diabete materno in un nato morto non è di per se sufficiente a indicare lo stesso come causa del decesso. Quali erano i valori di emoglobina glicosilata (se si conoscono) all'inizio della gravidanza? Quale l'esito dei controlli

Tabella 9.4

**Classificazione ReCoDe: distinzione tra fattori eziologici e patogenetici**

<b>Fattori eziologici</b>	<b>Fattori patogenetici</b>	<b>Da definire</b>
<b>Feto</b>		
Anomalie congenite letali Infezioni (croniche e acute) Isoimmunizzazione Trasfusione fetto-fetale*	Restrizione crescita fetale Idrope non immune	
<b>Cordone ombelicale</b>		
Prolasso di cordone Costrizione severa (nodi/giri) Inserzione velamentosa		
<b>Placenta</b>		
Placenta praevia Vasa praevia		Distacco di placenta Altre insufficienze**
<b>Liquido amniotico</b>		
	Corionamniosite Oligoidramnios severo Polidramnios severo	
<b>Utero</b>		
		Rottura utero Anomalie uterine
<b>Madre</b>		
Diabete Malattie tiroide Ipertensione essenziale Ipertensione in gravidanza Lupus o sindrome antifosfolipidi Colestasi		Cattivo uso di farmaci
<b>Intrapartum</b>		
	Asfissia Trauma alla nascita	
<b>Trauma</b>		
Esterno Iatrogenico		

\* &lt;10° centile (customized weight for gestational age).

\*\* Diagnosi istologica.

effettuati in gravidanza? Quale l'incremento ponderale? Quali le caratteristiche fetali (macroscopia, restrizione della crescita fetale)? Quali le lesioni placentari (specifiche o compatibili con patologia diabetica, aspecifiche, assenti)? Prima di ascrivere il decesso alla presenza di diabete materno è necessario un audit clinico che consenta di individuare il *complesso causale sufficiente* attraverso la verifica delle diverse *componenti causali necessarie*.<sup>53</sup>

Se vi sono due condizioni concomitanti, entrambe prese in considerazione dalla classificazione, quale delle due viene codificata come causa di morte? Quanto sono uniformi i criteri di prioritarizzazione? Le due condizioni possono essere plausibilmente associate (ipertensione e distacco intempestivo di placenta) o indipendenti (infezione e anomalia congenita letale). Nel primo caso si dovrebbe ascrivere il decesso all'ipertensione e indicare il distacco di placenta quale meccanismo patogenetico. Nel secondo caso la classificazione dovrebbe permettere la codifica di entrambe le condizioni; favorendo l'analisi del possibile ruolo svolto dall'interazione, con un approccio non meramente statistico, ma relativo ai meccanismi fisiopatologici.<sup>54</sup>

Vi è da rilevare che nessuna classificazione registra, accanto alle cause eziologiche e ai meccanismi patogenetici, la presenza o meno dei fattori di rischio associati.

- *Distinguere gli «inclassificabili» dalle «morti non spiegate».*

L'elevato numero di «morti non spiegate» che caratterizza la maggior parte delle classificazioni non permette di rispondere in modo adeguato alla finalità delle stesse: *comprendere le componenti causali al fine di definire gli interventi atti a ridurre la frequenza dell'evento e la sua ricorrenza*. Il termine «morte non spiegata» implica che, dopo aver effettuato gli accertamenti necessari, non si è riusciti a riconoscere né fattori eziologici né patogenetici proposti nella classificazione come causa del decesso. La mancata spiegazione della causa non è, naturalmente, sinonimo di inevitabilità dell'evento.

Nel caso non siano stati effettuati tutti gli accertamenti necessari (compresa una accurata anamnesi) non si dovrebbe utilizzare il termine «morte non spiegata» e si dovrebbe teoricamente codificare quel decesso come «inclassificabile». Assumendo, tuttavia, l'inevitabile incompletezza di tutti i sistemi diagnostici, le morti «inclassificabili» dovrebbero anche essere anche quelle che non trovano collocazione all'interno delle categorie utilizzate dal sistema, anche quando tutte le possibili indagini diagnostiche sono state effettuate. Pertanto, in considerazione proprio dell'incompletezza di tutti i sistemi diagnostici, i termini «non spiegata» e «inclassificabile» potrebbero essere sinonimi e quindi esprimere la stessa cosa. Stante quanto detto precedentemente sulla variabilità dell'approccio diagnostico, il rischio di una «misclassificazione» tra le due categorie non è trascurabile.

A fronte di questa complessità è necessario sottolineare che vi sono poche condizioni determinanti un decesso «inevitabile»<sup>55</sup> (tabella 9.5).

### **La natimortalità «non spiegata»**

Si definisce «morte improvvisa intrauterina non spiegata» (Sudden Intrauterine Unexplained Death, SIUD) il decesso, prima dell'inizio del travaglio, «di un feto di peso  $\geq 500$  g o di età gestazionale  $\geq 22$  settimane, che sia inaspettato dal punto di vista anamnestico e in cui l'autopsia fetale e l'esame macroscopico e istologico della placenta, del funicolo e delle membrane non rilevi una attendibile causa di morte».

Sulla base della classificazione utilizzata, la frequenza di morte fetale che non risulti «spiegata» da fattori placentari, materni, ostetrici o fetali varia tra il 15% e il 60% di tutte le morti fetali. Mentre il tasso di natimortalità da cause specifiche (intrapartum, anomalie congenite,

Tabella 9.5

**Proposta di cause «definite» di morte**

<b>Morte materna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lesioni non intenzionali (tossiche, fisiche)</li> <li>• omicidio; suicidio</li> <li>• complicazioni di cure mediche o chirurgiche</li> <li>• malattie determinanti morte materna in gravidanza</li> </ul>
<b>Danno alla nascita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rottura utero</li> <li>• distocia o malpresentazione (con o senza parto vaginale operativo)</li> </ul>
<b>Lesioni placentari (escluse infezioni)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lesioni del cordone ombelicale con evidenza clinica o istologica di ostruzione dei vasi ombelicali (prolasso del funicolo, nodi veri con evidenza di compromissione del circolo, strangolamento da funicolo lungo, inserzione velamentosa, neoplasia del cordone)</li> <li>• lesioni che coinvolgono il parenchima placentare (distacco di placenta, depositi di trombi o fibrina intraparenchimali coinvolgenti l'intero parenchima, infarto totale del parenchima, neoplasie o lesioni di sviluppo coinvolgenti l'intero parenchima quali la displasia mesenchimale o le malformazioni artero-venose)</li> </ul>
<b>Complicazioni in gravidanza multipla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trasfusione fetto-fetale (in stadio avanzato)</li> <li>• sequenza TRAP (twin reversed arterial perfusion)</li> <li>• strangolamento determinato da aggrovigliamento del funicolo (gravidanza monoorionica-monoamniotica)</li> </ul>
<b>Condizioni di sviluppo congenite letali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aneuploidia fetale (cromosoma 19, mosaico trisomia 19, tetraploidia 92XXXX, 92XXYY, triploidia 69XXX, 69XXY)</li> <li>• displasia ossea con costrizione toracica e evidenza di compromissione emodinamica (acondrogenesi; displasia toracica asfissiante; camptomelia, intestino corto, rene o fegato policistici, polisplenia; sequenza condrodiplosia; ipocondrogenesi, osteogenesi imperfecta tipo IIa; sindrome coste brevi-polidattilia; multipla letale pterygium syndrome)</li> </ul>
<b>Infezioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infezione fetto-placentare cronica (sifilide, rosolia, toxoplasmosi, Cytomegalovirus)</li> <li>• infezione fetto-placentare acuta (Herpes simplex, varicella, Cytomegalovirus)</li> </ul>

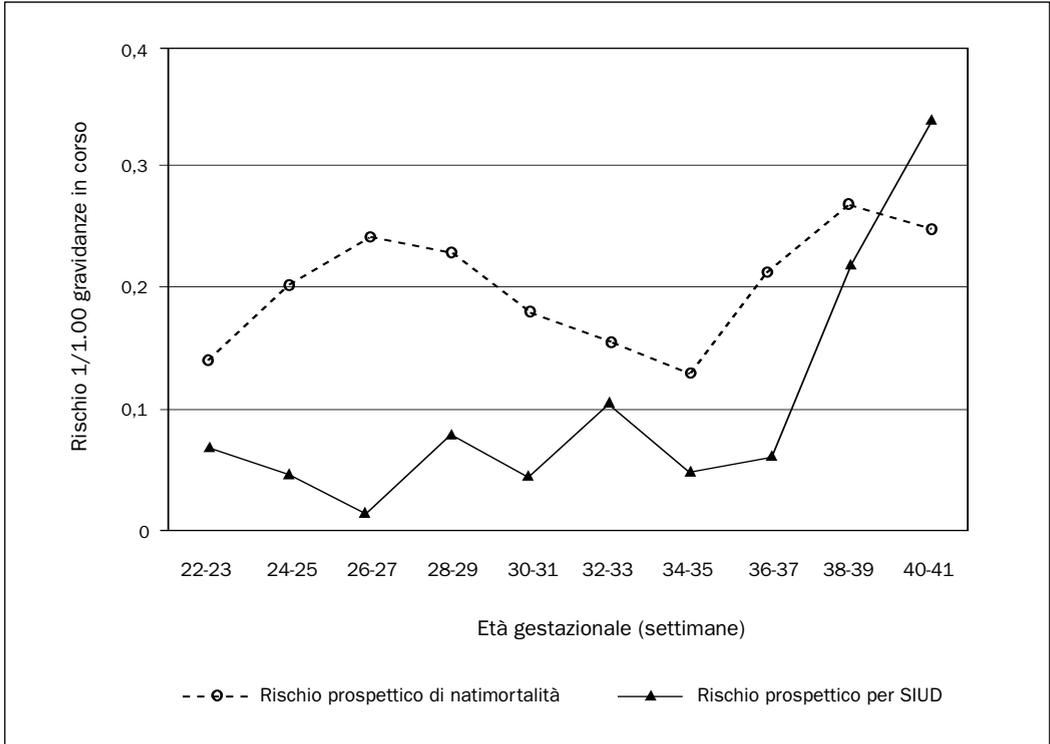
Modificato da: Silver et al.<sup>55</sup>

emorragia antepartum e pre-eclampsia) si è ridotto negli anni, il tasso di natimortalità «non spiegata» è rimasto sostanzialmente invariato<sup>56</sup> e si osserva un aumento dei casi di SIUD a partire dalle 37 settimane di età gestazionale.<sup>23 57</sup>

Nella figura 9.7 è riportato l'andamento del rischio prospettico di natimortalità per cause definite (linea tratteggiata) e per SIUD (da Frøen,<sup>58</sup> modificato); ciò evidenzia la difficoltà a identificare la causa dei decessi che si verificano nelle ultime settimane di gestazione.

Nella tabella 9.6 è riportata una serie di fattori materni che, più frequentemente, sono associati a tale condizione (dopo regressione logistica multipla).<sup>57 59</sup>

In entrambi gli studi il calcolo del rischio è stato effettuato confrontando i dati dei feti con SIUD ai nati vivi. Se il confronto viene svolto rispetto ai nati morti per i quali è stata identificata la causa non si evidenzia alcun fattore di rischio che raggiunga la significatività statistica.

**Figura 9.7**

Andamento rischio di natimortalità per età gestazionale: confronto mortalità per cause specifiche e mortalità «non spiegata»

Tabella 9.6

**Fattori materni associati a «morte improvvisa intrauterina non spiegata»**

	Huang <sup>57</sup>	Froen <sup>59</sup>
Età materna avanzata	OR 3,7* (IC 95%: 1,3-10,6)	OR 5,1** (IC 95%: 1,3-19,7)
Bassa scolarità materna	OR 2,5 (IC 95%: 1,1-5,5)	OR 3,7 (IC 95%: 1,5-9,8)
Obesità materna	OR 2,9 (IC 95%: 1,9-4,7)	OR 2,4 (IC 95%: 1,1-5,3)
Fumo materno	—	OR 3,1*** (IC 95%: 1,2-8,1)

\* Età ≥40 anni.

\*\* Età ≥35 anni.

\*\*\* >10 sigarette/die.

Tale osservazione fa ipotizzare che le condizioni di rischio materne rilevate siano associate a una maggiore frequenza di morte endouterina, ma non siano in grado di distinguere la popolazione con causa nota del decesso da quella in cui la stessa non è stata identificata.

La precedente storia ostetrica può determinare un aumentato rischio di natimortalità; in particolare se la prima gravidanza è stata caratterizzata da pre-eclampsia e nascita pretermine di un bambino di basso peso per l'età gestazionale,<sup>60 61</sup> mentre un precedente parto cesareo non sembra associato a un aumento del rischio.<sup>62</sup>

In uno studio<sup>63</sup> che confronta i dati di 76 casi di SIUD (circa il 25% dei 291 decessi antepartum) con 582 controlli (nati vivi singoli; analisi multivariata) il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) costituisce un importante fattore di rischio associato alla SIUD (OR 7,02; IC 95%: 3,3-15,1; tabella 9.7). Se si analizzano separatamente i casi di SIUD secondo la presenza o meno di IUGR si evidenzia che il maggiore fattore di rischio associato alla popolazione con SIUD e IUGR è rappresentato dal fumo materno (OR 4,19; IC 95%: 1,7-10,2), che quindi costituirebbe un fattore di rischio per la SIUD indipendentemente dal riconosciuto ruolo nel favorire il ritardo di crescita.

Allorché si affronta il tema del ritardo di crescita intrauterino è necessario tenere conto che:

- vi sono problemi per quanto riguarda l'esatto calcolo della età gestazionale;
- il termine non è sinonimo di nato di basso peso per l'età gestazionale;
- la macerazione del feto può rendere difficile una valutazione della condizione dopo la sua espulsione.

È necessario sottolineare che il ritardo di crescita intrauterino costituisce un insieme di due condizioni: IUGR simmetrico (condizione rara, a esordio precoce; per lo più associata a infezioni, anomalie cromosomiche o genetiche, teratogeni) e IUGR asimmetrico (condizione più comune, a esordio nel III trimestre, per lo più associata a insufficienza utero-placentare, malattie croniche e fumo materno, gravidanza plurima). Per cercare di distinguere l'iposvilup-

Tabella 9.7

**Fattori di rischio associati a «morte improvvisa intrauterina non spiegata» secondo la presenza o meno di «ritardo di crescita intrauterino» (analisi multivariata)**

	SIUD vs. controlli	SIUD con IUGR vs. controlli	SIUD senza IUGR vs. controlli
Ritardo di crescita intrauterino*	OR 7,02 (IC 95%: 3,3-15,1)	–	–
Età materna (≥35 aa.)	OR 4,10 (IC 95%: 1,0-16,5)	–	OR 8,38 (IC 95%: 1,7-42,6)
Fumo materno (>10 sig/die)	OR 1,25 (IC 95%: 0,4-3,6)	OR 4,19 (IC 95%: 1,7-10,2)	OR 0,99 (IC 95%: 0,2-4,0)
Indice massa corporea (>25)	OR 4,74 (IC 95%: 1,7-10,2)	OR 2,77 (IC 95%: 1,0-7,1)	OR 5,77 (IC 95%: 2,0-16,7)
Scolarità materna (<10 aa)	OR 3,45 (IC 95%: 1,3-9,6)	–	OR 4,50 (IC 95%: 1,3-15,5)

\* IUGR definito come crescita <10° centile da standard personalizzati (customised)

po costituzionale dal ritardo di crescita patologico è stato proposto l'utilizzo di carte di crescita intrauterina personalizzate (customised)\* nelle quali il calcolo del peso standard per l'età gestazionale viene aggiustato per variabili fisiologiche quali altezza e peso materno (pregestazionale), parità e gruppo etnico.<sup>64</sup> L'efficacia di tali carte è oggetto di dibattito in quanto alcuni autori sostengono che esse determinano artefatti; l'associazione tra i nati IUGR, definiti tali attraverso l'utilizzo delle carte, e gli esiti negativi della gravidanza, sarebbe determinata in parte dall'inclusione di un maggior numero di nati pretermine.<sup>65-67</sup>

Come affermato precedentemente, vi è un aumentato rischio di «morte non spiegata» nella seconda metà del terzo trimestre di gravidanza (con la metà dei casi a partire dalle 38 settimane).<sup>55,68</sup> Ciò ha comportato lo sviluppo di una serie di interventi aventi lo scopo di identificare precocemente i casi «a rischio».

L'utilizzo di marker (quali la plasma proteina A, l'alfa-fetoproteina e i fattori angiogenici)<sup>69,70</sup> o della velocimetria Doppler,<sup>71</sup> pur costituendo utili esami per la definizione del ritardo di crescita patologico, non riesce a garantire la predizione del decesso fetale.<sup>72-74</sup>

Analogamente un rapporto di *technology assessment* non evidenzia, nelle gravidanze post-termine sottoposte ai test (Non Stress TEST, Contraction Stress Test, misure del liquido amniotico, profilo biofisico e determinazione Doppler del flusso ombelicale o cerebrale), una riduzione della mortalità perinatale.<sup>75</sup>

A fronte di questi limiti è comunque dimostrato che un'appropriata identificazione e assistenza dei feti con restrizione della crescita è in grado di ridurre il rischio di morte fetale.<sup>76,77</sup>

Per le donne di età uguale o superiore ai 35 anni, una strategia di sorveglianza del benessere fetale a partire dalle 37 settimane (fino a 40<sup>+6</sup>) potrebbe ridurre il numero di morti fetali non spiegate (a partire dalle 41 settimane il parto dovrebbe essere indotto).<sup>78</sup> Si è utilizzato il condizionale in quanto piani assistenziali che prevedono una stretta sorveglianza del benessere fetale<sup>79</sup> si sono rivelati inefficaci, ad esempio, nel prevenire i decessi «non spiegati» nei gemelli di gravidanze monocorioniche che sono notoriamente associate a un aumentato rischio di mortalità perinatale.<sup>80,81</sup>

Nell'ambito dell'assistenza un ruolo controverso assume il controllo dei movimenti fetali da parte della madre. Stante che in circa il 50% dei casi si osserva una riduzione dei movimenti fetali nelle ore antecedenti la diagnosi di decesso, è stato suggerito lo screening dei movimenti fetali, da parte della donna, per prevenire la morte endouterina;<sup>82</sup> una revisione sistematica non ha confermato l'efficacia dell'intervento in quanto non vi sono studi clinici controllati randomizzati che abbiano confrontato gli esiti (in termini di natimortalità) tra donne sottoposte o meno allo screening.<sup>83</sup>

Il fatto che la SIUD sia più frequente nelle gravidanze a termine ha fatto ipotizzare un continuum con la morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS).<sup>84</sup> L'analisi dei fattori di rischio non supporta l'ipotesi che tali sindromi abbiano determinanti simili nelle caratteristiche materne e fetali, rilevabili in epoca prenatale.<sup>85</sup>

Dopo una gravidanza esitata in una morte fetale «non spiegata» il rischio di ricorrenza di natimortalità non è aumentato,<sup>86,87</sup> anche se aumenta la probabilità di effettuare un parto cesareo anticipando l'epoca di nascita.<sup>88</sup>

---

\* Software disponibile all'indirizzo <http://www.gestation.net>

## Protocolli per le indagini diagnostiche

Le difficoltà registrate nel separare le morti «non spiegate» dai decessi «inclassificabili» sono associate alle incertezze relative alla completezza ed esaustività delle indagini diagnostiche; ciò ha determinato la messa a punto di diverse proposte di «protocolli diagnostici».

Un rapporto di *technology assessment*<sup>89</sup> ha individuato cinque protocolli diagnostici relativi al nato morto (tre sviluppati in Canada,<sup>90-92</sup> uno negli USA<sup>93</sup> e uno in Australia e Nuova Zelanda).<sup>94</sup> Questi protocolli presentano alcuni aspetti simili (anamnesi materna, esame del feto, della placenta e funicolo), ma differiscono per quanto riguarda i test raccomandati. Tenendo conto anche di una linea guida pubblicata successivamente (in Canada),<sup>95</sup> nella tabella 9.8 sono riportati gli accertamenti proposti da tutti i protocolli diagnostici.

Per quanto riguarda l'anamnesi materna e familiare di particolare interesse l'elenco proposto dall'ultima linea-guida canadese:<sup>91</sup>

- *storia familiare*: consanguineità, patologie familiari, abortività spontanea ricorrente, embolismo polmonare o tromboembolismo venoso, precedente nato con anomalie congenite o ritardo di sviluppo.
- *malattie materne*: ipertensione, diabete, trombofilia, malattie autoimmuni, epilessia, anemia severa, cardiopatie cianogene, colestasi intraepatica.

Tabella 9.8

### Accertamenti condivisi da tutti i protocolli diagnostici relativi al nato morto (Corabian,<sup>89</sup> modificata)

<b>Anamnesi materna e familiare</b>	Tutti i protocolli raccomandano: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. precedente storia ostetrica</li> <li>2. valutazione degli accertamenti svolti in epoca prenatale</li> <li>3. anamnesi familiare materna e paterna</li> </ol> In 5 protocolli su 6 è prevista l'anamnesi relativa alla gravidanza in corso
<b>Accertamenti materni</b>	Tutti raccomandano l'esecuzione dello screening della trasfusione feto-materna con Kleihauer-Betke test (5 su 6) La maggior parte dei protocolli (5 su 6) raccomanda l'esecuzione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• amniocentesi</li> <li>• indagini con ultrasuoni</li> <li>• emocromo e piastrine</li> <li>• sierologia sifilide e rosolia</li> <li>• test emoglobina A1C</li> </ul>
<b>Esame esterno del cadavere</b>	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• esame esterno del cadavere</li> <li>• autopsia</li> <li>• fotografia</li> <li>• esame radiologico</li> <li>• biopsia (ago o tessuto) per analisi DNA, studi citogenetica e colture</li> </ul>
<b>Esame funicolo e sangue funicolare (o neonato)</b>	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istopatologia</li> </ul> La maggior parte dei protocolli (5 su 6) raccomanda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gruppo sanguigno</li> <li>• emocromo</li> </ul>
<b>Esame della placenta</b>	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istopatologia</li> </ul>

- *fattori di rischio*: età materna avanzata, nulliparità, fumo materno, sovrappeso e obesità.

Nella tabella 9.9 sono riportati gli accertamenti non condivisi da tutti i protocolli.

Gli autori del rapporto di *technology assessment*<sup>90</sup> hanno selezionato dalla letteratura sette studi che valutano il contributo diagnostico dei diversi accertamenti in caso di nato morto. Gli studi sono osservazionali (cinque retrospettivi e due prospettici), sono condotti in Europa (cinque) e USA (due) e presentano limiti metodologici. Nessuno di essi effettua la comparazione tra diversi protocolli; essi effettuano la comparazione tra le diagnosi basate su dati clinici (più o meno associati a quelli autoptici) versus le diagnosi poste attraverso l'indagine autoptica e l'esame della placenta. Gli autori evidenziano ampie variazioni allorché si valuta la potenzialità diagnostica dei diversi esami:

- l'*autopsia* risulta diagnostica nel 10,2-38,0% dei casi; confermativa di diagnosi nel 28,6-89,0% e fornisce informazioni aggiuntive nel 3,9-24,3%;
- l'*esame della placenta* risulta diagnostico nel 10,2-38,0% dei casi; confermativo nel 75% e fornisce informazioni aggiuntive nel 22,7-46,3%.
- non risulta chiaro il valore degli altri accertamenti proposti nei diversi protocolli diagnostici.

Si conferma quanto segnalato da una serie di studi, anche successivi al rapporto stesso, sul ruolo fondamentale che assumono l'autopsia e l'esame della placenta.<sup>97-102</sup> Un rilevante contributo alla natimortalità è determinato da una disfunzione placentare (si pensi solo al ruolo della restrizione di crescita fetale); comprendere meglio la fisiopatologia placentare potrebbe determinare la possibilità di individuare precocemente i casi a rischio di morte fetale.<sup>39</sup>

L'esame della placenta non sempre viene effettuato<sup>103</sup> e si osserva un declino nella frequenza di esecuzione dell'autopsia per l'opposizione dei genitori o, in minor misura, perché si ritiene che la causa di morte sia evidente e non necessiti di conferme.<sup>104-106</sup>

Allorché non si ottenga l'autorizzazione a effettuare l'autopsia è possibile investigare la causa di morte integrando<sup>107</sup> l'esecuzione di biopsie tissutali e analisi dei liquidi organici con un più ampio ricorso alla diagnostica per immagini (radiografia senza o con contrasto, studio con ultrasuoni), in particolare con l'impiego della risonanza magnetica, che potrebbe comportare vantaggi anche se impiegata come indagine complementare all'autopsia.<sup>108-110</sup>

Un problema non secondario è costituito dalla concordanza diagnostica delle indagini autoptiche e placentari. Un audit condotto tra gli anatomo-patologi con competenze perinatali del Regno Unito evidenzia che il referto autoptico è insoddisfacente nel 39% dei casi e l'istologia è inadeguata nel 50%; le considerazioni interpretative o i commenti risultano inadeguati nel 57% dei casi.<sup>111</sup>

Nel caso dell'indagine placentare la concordanza diagnostica risulta maggiore quando si evidenzino segni istologici di infiammazione/infezione rispetto a quelli determinati da un'ipopoperfusione placentare.<sup>112</sup>

L'impossibilità di determinare quale sia il contributo specifico degli altri accertamenti risente dell'insufficiente esplicitazione dei criteri con i quali essi vengono proposti nel singolo caso.

L'effettuazione di un'approfondita indagine in caso di nato morto ha rilevanti conseguenze sul piano dell'analisi del rischio di ricorrenza, dell'assistenza preconcezionale in caso di futura gravidanza (in termini di diagnosi e terapia); un'analisi, condotta nell'ambito del Wisconsin Stillbirth Service Program, stima in circa \$ 1.450 il costo di una valutazione completa del caso.<sup>113</sup>

Tabella 9.9

**Accertamenti proposti da uno o più protocolli**

	BCRCP <sup>91</sup>	AMA <sup>90</sup>	CPSM <sup>92</sup>	WiSSP <sup>93</sup>	PSANZ <sup>94</sup>	MFMC <sup>95</sup>
<b>Accertamenti materni</b>						
Gruppo sanguigno	F	F			F	F
Fattore Rh		F	F		F	
Test di Coombs	F	F	F		F	
Elettroforesi Hb		A				A
Accertamenti per trombofilia	A			A	A/F	A
Tempo protrombina/tromboplastina			F			
Screening Ag leucociti			F			
Screening Ab piastrine specifici			F			A
Sierologia Parvovirus B19	A	F	F		F	F
Sierologia Cytomegalovirus	A	F	F		F	F
Sierologia Toxoplasma Gondii	A	F	F		F	F
Sierologia Herpes simplex			F			F
Sierologia HIV	A	A	F			
Test tubercolina o Mantoux	A	A	A			
Emocoltura	A	F	F			
Coltura feci			A			
Colture vaginali per aerobi/anaerobi	A		A		F	
Test tolleranza glucosio					A	
Sierologia patologia autoimmune	A	A	F	A	A/F	
Studio funzione tiroidea		A				
Studio funzione epatica					F	
Studio funzione renale					F	
Studio coagulopatia (DIC)						A
<b>Esame del feto</b>						
Tamponi di superficie (naso, orecchio)					F	
Indagine US e RMN					A	
<b>Esame funicolo e sangue funicolare (o neonato)</b>						
Esami colturali	A	F	F		F	
Citogenetica	A	A	A	F	F	F
Sierologia sifilide		F	F		F	
IgG e IGM Parvovirus B19		F	F		F	
Cytomegalovirus		F	F		F	
Toxoplasmosis		F	F		F	
Herpes simplex			F			
Fattore Rh					F	
Screening anticorpi (test di Coombs)	F	F	F		F	
Conteggio globuli rossi nucleati					F	
<b>Esame della placenta</b>						
Citogenetica	A	A	A	F	F	F
Esami colturali	A	A	F		F	F

F: esame fondamentale; A: esame addizionale

## Una risposta alla complessità: l'audit clinico perinatale

La raccolta dei dati relativi alle morti fetali risente della complessità diagnostica esplicitata nei precedenti paragrafi; la semplice registrazione degli eventi nelle statistiche correnti non è in grado di fornire sufficienti elementi di conoscenza del fenomeno e comporta un importante rischio di misclassificazione.<sup>114-116</sup> A fronte delle difficoltà metodologiche che caratterizzano lo studio della morte fetale<sup>117</sup> può essere utile ricorrere all'audit clinico.

Per audit clinico si intende una «metodologia di valutazione che permette, attraverso l'impiego di determinati criteri, di confrontare le procedure assistenziali a degli standard riconosciuti, allo scopo di misurare la qualità di queste procedure e dei risultati dell'assistenza, con l'obiettivo di migliorarli».<sup>118</sup>

L'audit clinico include due processi complementari: la revisione di procedure assistenziali in casi di predefinito esito sfavorevole, conosciuto come *evento sentinella*, e la revisione di specifiche prestazioni assistenziali, definito come *topic audit*. Eventi sentinella sono quelle condizioni in cui il verificarsi di un singolo caso di malattia o disabilità o una singola morte prematura giustifichi la domanda: «Perché è accaduto?». <sup>119</sup> Nel *topic audit*<sup>120</sup> la pratica attuale viene confrontata con la (migliore) pratica standard, basata su prove di efficacia desunte dalla ricerca scientifica o su consenso di esperti; l'assistenza viene quindi valutata in rapporto a un *punto di riferimento*, stabilito in modo *esplicito* sulla base delle prove di efficacia disponibili.<sup>121</sup>

L'audit relativo alla mortalità perinatale può essere svolto a tre livelli, non mutuamente esclusivi: la semplice registrazione del numero dei morti, la classificazione delle cause di morte e l'individuazione dei possibili fattori evitabili o di cure sub-ottimali.<sup>122</sup> La raccolta dei dati non costituisce di per sé un'attività di audit, è necessaria una discussione degli stessi utilizzando standard di riferimento e tale analisi deve prevedere una metodologia in grado di innescare il «ciclo dell'audit», ovvero l'identificazione degli interventi in grado di migliorare la qualità assistenziale.

Le difficoltà nel condurre un audit relativo alla natimortalità possono essere determinate da:

- insufficienti elementi di conoscenza (incompletezza dell'anamnesi e degli accertamenti effettuati, insufficienti competenze specifiche dei professionisti coinvolti);
- mancanza degli standard di riferimento. La rarità di alcune condizioni non permette sempre di poter confrontarsi con la migliore pratica clinica; ciò comporta importanti problemi di riproducibilità e validità allorché si vogliono individuare i fattori evitabili.<sup>123</sup>

Uno dei più importanti sistemi di rilevazione dei decessi in epoca perinatale, la *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* (<http://www.cemach.org.uk>), prevede la raccolta dati da parte di referenti locali (nei singoli punti nascita) e l'elaborazione e l'analisi a livello regionale da parte di un gruppo multidisciplinare (presenza di ginecologo, ostetrica, pediatra, anatomo-patologo, medico di medicina generale e altri professionisti che possono essere coinvolti).

Il gruppo multidisciplinare, oltre a classificare i casi (Wigglesworth-Aberdeen), esprime un giudizio sulla qualità dell'assistenza fornita (secondo lo schema riportato nella tabella 9.10).

Una dettagliata analisi di tali giudizi è riportata in una delle indagini *ad hoc*<sup>124</sup> che accompagnano solitamente il Report annuale della mortalità perinatale, relativa a 422 nati morti. Nella tabella 9.11 sono riportati i fattori assistenziali, rilevati dal panel di esperti, più frequentemente associati a inappropriatazza.

Un'impostazione analoga, con audit a livello regionale, è quella proposta dal gruppo di lavoro della Società perinatale dell'Australia e Nuova Zelanda,<sup>125</sup> che ha redatto delle linee-gui-

Tabella 9.10

**Qualità dell'assistenza in caso di nato morto**

Grado 0	Assistenza adeguata
Grado 1	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento non avrebbe influenzato gli esiti
Grado 2	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento avrebbe potuto determinare un differente esito
Grado 3	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento avrebbe determinato ragionevolmente un differente esito

Tabella 9.11

**Fattori di inapproprietezza assistenziale (suboptimal care) più frequentemente rilevati dal panel<sup>123</sup>**

<b>Natura dell'inapproprietezza nell'assistenza</b>	<b>N. commenti</b>
Riconoscimento del rischio	
• mancato riconoscimento dell'alto rischio al momento della presa in carico	30
Crescita fetale	
• inadeguato monitoraggio della crescita fetale	33
• difetto nel riconoscere la restrizione della crescita fetale	16
• difetto degli interventi in caso di restrizione della crescita fetale	19
Movimenti fetali	
• difetto degli interventi in caso di riduzione dei movimenti fetali	21
• mancata spiegazione alla donna dell'importanza dei cambiamenti dei movimenti fetali	19
• riduzione dei movimenti fetali riferiti dalla donna solo dopo il parto	29
Gestione clinica	
• difetto degli interventi in situazioni/anamnesi ad alto rischio	60
• difetto degli interventi rispetto a ipertensione/proteinuria	30
• mancata definizione del piano di assistenza	19
• difetto degli interventi rispetto ad alterazioni cardiocografiche prenatali	13
• difetto nel prescrivere o ripetere un test di tolleranza al glucosio	13
• inadeguata assistenza a donna diabetica	14
• inappropriato coinvolgimento dello staff nel piano assistenziale	28
Comunicazione	
• scarsa documentazione	62
• scarsa comunicazione orale o scritta	33
Stili di vita	
• madre fumatrice	23
• scarsa frequenza della donna ai controlli previsti in gravidanza	16
Post-partum	
• inadeguatezza dello screening dopo la morte fetale	11
• post-mortem: mancato invio dei campioni, problemi di qualità	66
• supporto al lutto	7

da relative all'audit della mortalità perinatale.<sup>92</sup> A differenza dell'esperienza del Regno Unito, in questo caso vi è una formalizzazione del gruppo di lavoro multidisciplinare che svolge l'audit nei singoli punti nascita (che se di piccole dimensioni possono essere associati). La riproducibilità delle classificazioni e, soprattutto, l'identificazione degli elementi di inappropriatezza diagnostica può migliorare se ai diversi gruppi multidisciplinari vengono forniti gli standard assistenziali. Uno studio che valuta la riproducibilità dell'audit su tre aree specifiche: valutazione della modalità di accettazione al momento del ricovero, riconoscimento dell'«incidente» e modalità del parto, evidenzia una buona riproducibilità nel giudizio tra un panel di professionisti che operano a livello locale e due panel esterni, quando siano ben definiti gli standard di riferimento.<sup>126</sup>

Per quanto riguarda la potenzialità dell'audit nel rilevare l'appropriatezza assistenziale si segnalano tre studi:

- un audit condotto in 10 regioni europee,<sup>127</sup> con alcuni limiti metodologici,<sup>120</sup> evidenzia rilevanti variazioni nell'appropriatezza dell'assistenza (suboptimal care) nei diversi Paesi, con un'associazione inversa tra livello dell'assistenza e tassi di mortalità perinatale. Tra i fattori più frequenti di inappropriatezza un importante ruolo assume il mancato riconoscimento della restrizione della crescita fetale;
- un audit retrospettivo, condotto in Norvegia,<sup>128</sup> ha rilevato una maggiore frequenza di inappropriatezza assistenziale nelle donne nate in Paesi «non occidentali» (Europa dell'Est, Asia, Africa, Centro e Sud America, Turchia), in particolare per quanto riguarda gli interventi rivolti a casi con condizioni fetali «non rassicuranti» e all'assistenza al travaglio.

Tra l'inappropriatezza assistenziale un ruolo particolare è assunto dalle modalità e dall'efficacia del processo comunicativo. Una revisione della letteratura<sup>129</sup> identifica undici studi nei quali un difetto di comunicazione tra professionisti viene rilevato come possibile fattore di assistenza inappropriata; nei tre studi che riportavano il numero di casi la frequenza dei difetti di comunicazione è tra il 24-29% dei casi.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'audit (e feedback) nel ridurre la mortalità perinatale una revisione sistematica<sup>121</sup> non ha individuato studi clinici randomizzati. Nonostante ciò è da sottolineare come l'audit possa contribuire a migliorare la prassi assistenziale.<sup>130</sup> In uno studio<sup>131</sup> effettuato nell'ambito della *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* sono stati analizzati i cambiamenti registrati nell'appropriatezza dell'assistenza intrapartum dopo gli interventi decisi sulla base dell'audit. Nella linea di base dell'audit la frequenza di assistenza inappropriata era del 74% (gradi 2 e 3 della tabella 9.10), ridotta nei periodi successivi (cadenza circa annuale) al 23%, 27%, 27%, 32% fino al 9%.

A fronte di un evento relativamente raro e di elevata complessità, quale quello della natalità, sembra evidente la necessità di utilizzare entrambe le modalità di audit:

- *l'audit dell'evento sentinella*: il gruppo multidisciplinare a livello locale, attraverso l'audit sul singolo caso clinico, ha la possibilità di ottimizzare la comunicazione nei confronti della famiglia e, nello stesso tempo, di migliorare la qualità delle informazioni che vengono centralizzate nel *topic audit*.
- *il topic audit*: la rarità delle esposizioni e degli eventi rende necessaria l'analisi cumulativa dei casi rispetto agli standard. I risultati del topic audit sono di fondamentale importanza anche nello svolgimento dell'audit dell'evento sentinella.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lawson JS, Mayberry P. How can infant and perinatal mortality rates be compared internationally? *World Health Forum* 1994; 15: 85-7.
2. Buitendijk S, Zeitlin J, Cuttini M, Langhoff-Roos J, Bottu J. Indicators of fetal and infant health outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 566-77.
3. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality. Country, Regional and Global Estimates; 2006. URL: [http://www.who.int/making\\_pregnancy\\_safer/publications/neonatal.pdf](http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf)
4. Say L, Donner A, Gulmezoglu AM, Taljaard M, Piaggio G. The prevalence of stillbirths: a systematic review. *Reprod Health* 2006; 3: 1.
5. Lack N, Zeitlin J, Krebs L, Kunzel W, Alexander S. Methodological difficulties in the comparison of indicators of perinatal health across Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 533-44.
6. Cartledge PH, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet* 1995; 346: 486-8.
7. Graafmans WC, Richardus JH, Macfarlane and EuroNatal Working Group. Comparability of published perinatal mortality rates in Western Europe: the quantitative impact of differences in gestational age and birthweight criteria. *BJOG* 2001; 108: 1237-45.
8. Richardus JH, Graafmans WC, Bergsjö P, and EuroNatal Working Group. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 267-76.
9. Fenton AC, Field DJ, Mason E, Clarke M. Attitudes to viability of preterm infants and their effect on figures for perinatal mortality. *BMJ* 1990; 300: 434-6.
10. Reuss ML, Gordon HR. Obstetrical judgments of viability and perinatal survival of extremely low birthweight infants. *Am J Public Health* 1995; 85: 362-6.
11. Peerzada JM, Schollin J, Hakansson S. Delivery room decision-making for extremely preterm infants in Sweden. *Pediatrics* 2006; 117: 1988-95.
12. Singh J, Fanaroff J, Andrews B, Caldarelli L, et al. Resuscitation in the «gray zone» of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 519-26.
13. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Registration of Stillbirths and Certification for Pregnancy Loss Before 24 Weeks of Gestation. *Good Practice n° 4*. 2005. URL: <http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/goodpractice4.pdf>.
14. Phelan ST, Goldenberg R, Alexander G, Cliver SP. Perinatal mortality and its relationship to the reporting of low-birthweight infants. *Am J Public Health* 1998; 88: 1236-9.
15. Gibson E, Culhane J, Saunders T, Webb D, Greenspan J. Effect of nonviable infants on the infant mortality rate in Philadelphia, 1992. *Am J Public Health* 2000; 90: 1303-6.
16. Lauria L, De Stavola BL. A district-based analysis of stillbirth and infant mortality rates in Italy: 1989-93. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 22-32.
17. Lauria L, Saporito M. Comparison of stillbirth and neonatal mortality in two Italian regions: Lombardia and Campania. *Epidemiol Prev* 2004; 28: 217-24.
18. Astolfi P, Ulizzi L, Zonta LA. Trends in childbearing and stillbirth risk: heterogeneity among Italian regions. *Hum Biol* 2002; 74: 185-96.
19. Astolfi P, Ulizzi L, Zonta LA. Natural selection and reproductive behavior in Italy, 1930-1993. *Hum Biol* 2000; 72: 349-57.
20. Goldenberg RL, McClure EM, Bann CM. The relationship of intrapartum and antepartum stillbirth rates to measures of obstetric care in developed and developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1303-9.
21. Corchia C. L'interpretazione dei risultati. In: Gruppo di lavoro di Epidemiologia pediatrica. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla elaborazione di dati perinatali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1987; 67-80.
22. Kramer MS, Liu S, Luo Z, and Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Analysis of perinatal mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156: 493-7.
23. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987; 1: 1192-4.
24. Priolisi A. La tabulazione e presentazione dei dati «perinatali». In Gruppo di lavoro di Epidemiologia pediatrica. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla elaborazione di dati perinatali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1987; 59-65.
25. Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 685-92.
26. Gould JB. Vital records for quality improvement. *Pediatrics* 1999; 103 (1 Suppl E): 278-90.
27. Joyce R, Peacock J. A comparison of methods of adjusting stillbirth and neonatal mortality rates for birthweight in hospital and geographical populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 119-24.
28. Hertz-Picciotto I. Is it time to abandon adjustment for birth weight in studies of infant mortality? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 114-6.
29. Smith GC. Estimating risks of perinatal death. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 17-22.
30. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
31. D'Argenio P, Triassi M, Arsieri R, Pugliese A, D'Armiento M, Russo R, Vecchione R. The validity of the certification of natimortality: the experience of a local study. *Epidemiol Prev* 1995; 19: 266-9.
32. Lydon-Rochelle MT, Cardenas V, Nelson JL, Tomashek KM, Mueller BA, Easterling TR. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death

- certificates. *Am J Public Health* 2005; 95: 1948-51.
33. Walsh CA, McMenamin MB, Foley ME, et al. Trends in intrapartum fetal death, 1979-2003. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 47 e1-7.
  34. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35.
  35. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. *BJOG* 2004; 111: 1400-7.
  36. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
  37. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 35-9.
  38. Confidential Enquiry into Maternal And Child Health. Perinatal mortality surveillance report 2005. England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH, 2007. <http://www.cemach.org.uk>.
  39. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
  40. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007; 370: 1715-25.
  41. Gibbs RS. The origin of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26: 75-81.
  42. Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1151-64.
  43. Sharma PP, Salihu HM, Kirby RS. Stillbirth recurrence in a population of relatively low-risk mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 Suppl 1: 24-30.
  44. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet* 1980; 2: 684-6.
  45. Cole SK, Hey EN, Thomson AM. Classifying perinatal death: an obstetric approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1204-12.
  46. Hey EN, Lloyd DJ, Wigglesworth JS. Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1213-23.
  47. Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths: development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 340-7.
  48. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113-7.
  49. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG* 2006; 113: 393-401.
  50. Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy. 8th Annual Report. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97. [www.cemach.org.uk](http://www.cemach.org.uk)
  51. de Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, van der Straaten PJ, Merkus JM. Fundamental classification of perinatal death. Validation of a new classification system of perinatal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 30-6.
  52. Flenady V, Frøen JF, Charles A, Pinar H. Current stillbirth classifications. International Stillbirth Conference 2006. <http://www.stillbirthalliance.org/conference/2006/index.html>.
  53. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal interference. In: *Modern Epidemiology*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998; 7-28.
  54. Vineis P, Kriebel D. Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future. *Environ Health* 2006; 5: 21-31.
  55. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, Bukowski R, Carpenter M, Hogue C, Willinger M, Dudley D, Saade G, Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 433-44.
  56. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. *BJOG* 2004; 111: 1400-7.
  57. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 215-21.
  58. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
  59. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
  60. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-85.
  61. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 194-202.
  62. Gray R, Quigley MA, Hockley C, Kurinczuk JJ, Goldacre M, Brocklehurst P. Caesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population. *BJOG* 2007; 114: 264-70.
  63. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 758-62.
  64. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339: 283-7.
  65. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112: 1026-33.
  66. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, Gardosi J, Carbonell X. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F277-80.
  67. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of

- customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114: 474-7.
68. Rasmussen S, Albrechtsen S, Irgens LM, Dalaker K, Maartmann-Moe H, Vlatkovic L, Markestad T. Unexplained antepartum fetal death in Norway, 1985-97: diagnostic validation and some epidemiologic aspects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 109-15.
  69. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004; 292: 2249-54.
  70. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1316-24.
  71. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 225-8.
  72. Pasupathy D, Smith GC. The analysis of factors predicting antepartum stillbirth. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 397-410.
  73. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007; 114: 705-14.
  74. Neilson JP. Biochemical tests of placental function for assessment in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 2.
  75. Myers ER, Blumrick R, Christian AL, et al. Management of prolonged pregnancy. Evidence Report/Technology Assessment No. 53 Agency for Healthcare Research and Quality. May 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/prolongtp.htm>.
  76. Kunzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy – a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: S86-92.
  77. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258-64.
  78. Fretts RC, Elkin EB, Myers ER, Heffner LJ. Should older women have antepartum testing to prevent unexplained stillbirth? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 56-64.
  79. Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005; 2: e172.
  80. Skeie A, Froen JF, Vege A, Stray-Pedersen B. Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1010-6.
  81. Steer P. Perinatal death in twins. *BMJ* 2007; 334: 545-6.
  82. Froen JF. A kick from within – fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med* 2004; 32: 13-24.
  83. Mangesi L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1.
  84. Fifer WP, Myers MM. Sudden fetal and infant deaths: shared characteristics and distinctive features. *Semin Perinatol* 2002; 26: 89-96.
  85. Froen JF, Arnestad M, Vege A, Irgens LM, Rognum TO, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Comparative epidemiology of sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F118-21.
  86. Onwude JL, Eisman V, Selo-Ojeme DO. Recurrent stillbirths: a matched case-control study of unexplained stillbirths at term. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 205-7.
  87. Lurie S, Eldar I, Glezerman M, Sadan O. Pregnancy outcome after stillbirth. *J Reprod Med* 2007; 52: 289-92.
  88. Robson S, Thompson J, Ellwood D. Obstetric management of the next pregnancy after an unexplained stillbirth: an anonymous postal survey of Australian obstetricians. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 278-81.
  89. Corabian P, Scott A. Protocols for stillbirth investigation. AHFMR-HTA Report #36. October 2005. [http://www.ihe.ca/documents/hta/HTA\\_Report\\_36.pdf](http://www.ihe.ca/documents/hta/HTA_Report_36.pdf).
  90. Alberta Medical Association. Investigation of stillbirth protocol. WorldWide Web 2004. <http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/amawebsite.nsf/AllDoc/FB1F65D913EDB6478256E2A005E700E?OpenDocument>
  91. British Columbia Reproductive Care Program. Perinatal Mortality Guideline 5. Investigation and assessment of stillbirths. Vancouver: British Columbia Reproductive Care Program; 2000. <http://www.rcp.gov.bc.ca/guidelines/Master%5B1%5D.PM5.InvestAssesStillbirths.May2000.pdf>.
  92. College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Pregnancy, Perinatal and neonatal Care: Investigation of Stillbirths – Guideline 1687. In: Guidelines and Statements; 1998.
  93. Wisconsin Stillbirth Service Program UoW. Guide to etiologic evaluation of the stillborn infant: the WISSP Protocol. <http://www.wisc.edu/wissp/guidetoe.htm> 2004.
  94. Perinatal Mortality Special Interest Group of the Perinatal Society of Australia and New Zealand. Clinical Practice Guideline for perinatal mortality audit. The Perinatal Society of Australia and New Zealand, ed. Brisbane: The Perinatal Society of Australia and New Zealand, 2004. <http://www.psanzpnmsig.org>.
  95. Maternal-Fetal Medicine Committee; Clinical Practice Obstetrics Committee, Leduc L, Farine D, Armson BA, Brunner M, Crane J, Delisle MF, Gagnon R, Keenan-Lindsay L, Morin V, Mundle RW, Scheider C, Van Aerde J. Stillbirth and bereavement: guidelines for stillbirth investigation. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 540-52.

96. ACOG Committee Opinion No. 383: Evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 963-6.
97. Pauli RM, Reiser CA, Lebovitz RM, Kirkpatrick SJ. Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community-based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. *Am J Med Genet*. 1994; 50: 116-34.
98. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet* 1994; 50 (2): 135-53.
99. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121-5.
100. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R.. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-8.
101. Measey MA, Charles A, d'Espaignet ET, et al. Aetiology of stillbirth: unexplored is not unexplained. *Aust N Z J Public Health* 2007; 31: 444-9.
102. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, et al. A Placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008; 29: 71-80.
103. Curtin WM, Krauss S, Metlay LA, Katzman PJ. Pathologic examination of the placenta and observed practice. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 35-41.
104. Brodlië M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002; 324: 761-3.
105. Adappa R, Paranjothy S, Roberts Z, Cartledge PH. Perinatal and infant autopsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F49-50.
106. Khong TY, Tanner AR. Foetal and neonatal autopsy rates and use of tissue for research: the influence of «organ retention» controversy and new consent process. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 366-9.
107. Wright C, Lee RE. Investigating perinatal death: a review of the options when autopsy consent is refused. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F285-8.
108. Griffiths PD, Paley MN, Whitby EH. Post-mortem MRI as an adjunct to fetal or neonatal autopsy. *Lancet* 2005; 365: 1271-3.
109. Whitby EH, Paley MN, Cohen M, Griffiths PD. Post-mortem fetal MRI: what do we learn from it? *Eur J Radiol* 2006; 57: 250-5.
110. Hagmann CF, Robertson NJ, Sams VR, Brookes JA. Postmortem magnetic resonance imaging as an adjunct to perinatal autopsy for renal-tract abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F215-8.
111. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists and Royal College of Pathologists. Fetal and perinatal pathology. London, UK:RCOG Bookshop, 2001. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Fetal%20Pathology%20WP%20Report.pdf>.
112. Kramer MS, Chen MF, Roy I, Dassa C, Lamoureux J, Kahn SR, McNamara H, Platt RW; Montreal Prematurity Study Group. Intra- and interobserver agreement and statistical clustering of placental histopathologic features relevant to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1674-9.
113. Michalski ST, Porter J, Pauli RM. Costs and consequences of comprehensive stillbirth assessment. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1027-34.
114. Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26: 3-11.
115. Hoyert DL, Martin JA. Vital statistics as a data source. *Semin Perinatol* 2002; 26: 12-6.
116. Gould JB. Vital records for quality improvement. *Pediatrics* 1999; 103 (1 Suppl E): 278-90.
117. Buck GM, Johnson CD. Methodologic considerations for population-based research on fetal deaths: overcoming data gaps. *Semin Perinatol* 2002; 26: 31-5.
118. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. 1999.
119. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG 3rd, Fishman AP, Perrin EB. Measuring the quality of medical care. A clinical method. *N Engl J Med* 1976; 294: 582-8.
120. Mancey-Jones M, Brugha RF. Using perinatal audit to promote change: a review. *Health Policy Plan* 1997; 12: 183-92.
121. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Understanding Audit. Clinical Governance Advice No 5. London: RCOG. 2003.
122. Pattinson RC, Say L, Makin JD, Bastos MH. Critical incident audit and feedback to improve perinatal and maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
123. Grant JM. Audit or science? *BJOG* 2003; 110: VII-VIII.
124. Confidential Enquiry into Stillbirths and Death in Infancy. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97. 8th Annual Report. 1999. <http://www.cemach.org.uk>.
125. King JF, Warren RA. The role of reviews of perinatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 79-8.
126. Kernaghan D, Penney GC. Do panels vary when assessing intrapartum adverse events? The reproducibility of assessments by hospital risk management groups. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 359-62.
127. Richardus JH, Graafmans WC, MP, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal Working Group. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 267-76.
128. Saastad E, Vangen S, Froen JF. Suboptimal care in stillbirths – a retrospective audit study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 444-50.

- 129.** Rowe RE, Garcia J, Macfarlane AJ, Davidson LL. Does poor communication contribute to stillbirths and infant deaths? A review. *J Public Health Med* 2001; 23: 23-34.
- 130.** Jansone M, Lazdane G. Audit of perinatal deaths in a tertiary level hospital in Latvia (1995-1999) using the Nordic-Baltic perinatal death classification: evidence of suboptimal care. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 503-7.
- 131.** Young P, Hamilton R, Hodgett S, Moss M, Rigby C, Jones P, Johanson R. Reducing risk by improving standards of intrapartum fetal care. *J R Soc Med* 2001; 94: 226-31.

## 10. *Le malattie materne*

DANTE BARONCIANI, GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

L'analisi del rapporto tra malattie materne e natimortalità assume quale testo di riferimento una revisione della letteratura<sup>1</sup> e due revisioni successive,<sup>2,3</sup> integrate con gli studi primari selezionati con i criteri già enunciati nella sezione metodologia.

Il ruolo delle malattie materne nel determinare la natimortalità è cambiato nel tempo. Nel secolo scorso (attorno agli anni Cinquanta), in Paesi con un tasso di natimortalità attorno al 10‰, il 21% dei decessi era attribuito alla toxiemia, il 12% al diabete, il 4% all'eritroblastosi fetale.

I progressi registrati nell'ambito delle cure ostetriche hanno permesso di ridimensionare il ruolo assunto dalle patologie materne nel campo della natimortalità; si può stimare che il loro contributo si assesti attorno a valori del 10% e sia prevalentemente ascrivibile a patologie quali l'ipertensione, il diabete mellito, il lupus eritematoso sistemico, l'insufficienza renale cronica, le patologie della tiroide e la colestasi o condizioni quali la trombofilia e l'obesità.

Per dare un'idea dei cambiamenti avvenuti nei Paesi industrializzati, si possono citare i dati di un database canadese che, analizzando le cause di 709 nati morti, evidenzia come dagli anni Sessanta (inizio del reclutamento) si sia osservata, dopo l'introduzione dell'immunoprofilassi anti-Rh, una riduzione del 95% della natimortalità associata all'isoimmunizzazione Rh.

Per le diverse malattie prese in esame si sono sintetizzati gli *elementi che potrebbero essere utili all'audit clinico* del singolo caso, con due specifiche finalità:

- *Raccogliere tutte le informazioni utili a meglio comprendere la forza del nesso causale e morte del feto.* La presenza di una patologia materna nel caso di un nato morto non è sinonimo di individuazione del fattore causale. È necessario prendere in considerazione i diversi elementi anamnestici che possono contribuire a comprendere meglio: la gravità della malattia (manifestazioni cliniche), la presenza di altri fattori di rischio (ad esempio obesità, fumo), di patologie concomitanti ed eventuali altri dati fetali (ad esempio ritardo di crescita intrauterino) oltre al decesso. È necessario indagare la gravità della condizione attraverso accertamenti di laboratorio in grado di meglio definire la gravità della condizione (ad esempio emoglobina glicosilata, presenza di anticorpi), e accertamenti di altra natura in grado di evidenziare il tipo di danno prodotto (ad esempio esame della placenta).
- *Raccogliere tutte le informazioni necessarie a definire il rischio di ricorrenza.* A tal proposito deve essere preso in considerazione il dato che alcune patologie (vedi diabete tipo 2, trombofilia, lupus eritematoso sistemico) potrebbero non essere state diagnosticate in gravidanza e il decesso fetale costituire l'unica manifestazione della patologia.

## *Iperensione*

Il miglioramento delle cure registrato nel campo dell'ipertensione materna costituisce uno dei maggiori contributi alla riduzione della natimortalità osservata nei Paesi industrializzati; decenni orsono, l'ipertensione era indicata quale causa del 20-40% della natimortalità; oggi tale contributo si attesta su valori del 4-9%.<sup>4</sup>

L'analisi del ruolo assunto dall'ipertensione materna nel determinare il decesso del feto è resa complessa dal fatto che le definizioni di ipertensione, in particolare della pre-eclampsia,<sup>5</sup> utilizzate negli studi sono eterogenee\* e necessiterebbero di criteri caratterizzati da una migliore riproducibilità.<sup>6-8</sup>

L'associazione tra ipertensione e natimortalità può essere determinata da un'augmentata frequenza di patologia relativa alla placenta (distacco, infarti e insufficienza utero-placentare) o da emorragia feto-materna.<sup>9</sup>

Il distacco di placenta è stato registrato per tutti i gradi di ipertensione, anche se risulta più frequente per le forme più gravi, quali l'ipertensione pre-gestazionale e l'eclampsia.<sup>4</sup> L'ipertensione pre-gestazionale è indipendentemente associata a un'augmentata incidenza di pre-eclampsia, diabete gestazionale e distacco di placenta;<sup>10</sup> se ad essa si sovrappone una pre-eclampsia il rischio di natimortalità aumenta.<sup>9</sup> La forza dell'associazione tra presenza di ipertensione cronica e distacco di placenta (RR 2,4; IC 95% 2,3-2,5) aumenta allorché si rilevi la contemporanea presenza di una restrizione della crescita fetale (RR 3,8; IC 95% 3,6-4,1) e un ulteriore aumento si osserva qualora si associ un quadro di pre-eclampsia (RR 9,0; IC 95% 7,2-11,3).<sup>11</sup> Secondo gli autori questi segni sono suggestivi di una relazione eziologica tra patologia placentare cronica e distacco di placenta.

L'insufficienza utero-placentare e gli infarti della placenta sono solitamente sospettati allorché si registra un ritardo di crescita fetale in un quadro di ipertensione. Quest'ultima può essere associata alla presenza di un'emorragia feto-materna; i fattori di rischio clinici non sono in grado di predire il verificarsi dell'emorragia.<sup>9</sup>

L'associazione tra stato ipertensivo e natimortalità può essere analizzata da due diversi punti di osservazione.

Un primo approccio consiste nel valutare se la frequenza di ipertensione sia maggiore tra le madri dei nati morti rispetto a quelle dei nati vivi. Uno studio di popolazione relativo a 250.173

\* In Clinical Evidence<sup>6</sup> sono, ad esempio, utilizzate le seguenti definizioni:

*Iperensione indotta dalla gravidanza*: aumento pressorio, senza proteinuria, durante la seconda metà della gravidanza.

*Iperensione pre-gestazionale*: ipertensione comparsa prima della gravidanza, aumento pressorio prima delle 20 settimane di gestazione (può trattarsi di ipertensione essenziale o, più raramente, secondaria a malattia sottostante).

*Pre-eclampsia*: disordine multisistemico, associato a aumento pressorio e proteinuria. Rara prima delle 20 settimane.

*Eclampsia*: sindrome da pre-eclampsia associata a convulsioni.

Una diversa classificazione è quella proposta in una linea-guida nell'ambito della medicina di comunità<sup>7</sup> che utilizza le seguenti definizioni:

*Nuova ipertensione*: ipertensione insorta dalle 20 settimane di gestazione in donne con PA diastolica < 90 mmHg prima delle 20 settimane e.g.

*Iperensione pre-gestazionale alla gravidanza*: PA diastolica > 90 mmHg prima della gravidanza o delle 20 settimane di e.g.

*Pre-eclampsia*: nuova ipertensione o ipertensione insorta dopo le 20 settimane e presenza di proteinuria (≥ 300 mg/24 hl) con risoluzione dopo il parto.

*Pre-eclampsia sovrainposta*: sviluppo dei segni di pre-eclampsia in un contesto di ipertensione pre-gestazionale o proteinuria preesistente o entrambe.

donne, condotto in Australia, rileva una prevalenza di patologia ipertensiva nel 9,8% delle gravide; nel 4,3% si osserva un'ipertensione gestazionale, nel 4,2% un quadro di pre-eclampsia, mentre assai più raro risulta quello di ipertensione preesistente cui si sovrappone una pre-eclampsia (0,3%).<sup>12</sup>

Se l'attenzione si pone solo sulle forme gravi, la frequenza è assai inferiore (si passa dal per cento al per mille). Secondo uno studio di popolazione<sup>13</sup> condotto in una regione del Regno Unito, la frequenza della pre-eclampsia severa è del 3,9‰ (IC 95% 3,3-4,5), quella della HELLP dello 0,5‰ (IC 95% 0,3-0,8), e quella dell'eclampsia dello 0,2‰.

Allorché non si differenzia la gravità dell'ipertensione, i valori sono compresi tra il 12 e il 22%<sup>10</sup> o, secondo una stima più conservativa, tra il 6 e il 12%.<sup>6</sup> Ne deriverebbe che la frequenza di ipertensione associata alla natimortalità è simile a quella osservata nella popolazione generale e quindi non rappresenterebbe un fattore di rischio significativo. Tuttavia, in studi effettuati in epoca successiva alla revisione citata, si evidenzia che per le donne con ipertensione vi è un aumentato rischio di natimortalità quale esito della gravidanza: da OR pari a 1,4 (IC 95% 1,1-1,8) in uno studio di popolazione<sup>14</sup> a OR pari a 2,24 (IC 95% 1,52-3,32) in uno studio di coorte.<sup>15</sup>

Un secondo approccio al tema consiste nel cercare di comprendere se la diversa gravità dei quadri ipertensivi si rifletta sul rischio di natimortalità. Nella tabella 10.1 è riportata una sintesi di studi già analizzati nella revisione della letteratura<sup>9</sup> e comparsi successivamente alla stessa. Si evidenzia come un aumentato rischio di natimortalità si osservi per l'ipertensione indotta dalla gravidanza con un rischio relativo (RR) attorno a valori di 1,5;<sup>13,16</sup> il rischio aumenta (RR attorno a valori di 3) se si prende in esame l'ipertensione cronica<sup>13,15</sup> e la HELLP syndrome nei suoi quadri più gravi (numero di piastrine inferiore alle 100.000).<sup>17</sup>

Il fumo agisce come modificatore d'effetto: una donna con modesta ipertensione (senza proteinuria) insorta in gravidanza che sia fumatrice ha un rischio più grande di quello atteso (calcolando separatamente i rischi per ipertensione e fumo) di natimortalità (2,8 vs. 1,1).<sup>13</sup>

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con ipertensione**

Sia pre-eclampsia che natimortalità sono associate a elevati valori di  $\alpha$ -fetoproteina serica materna rilevati nel secondo trimestre di gravidanza; secondo alcuni studi il 6-7% delle gravidanze in cui si evidenzia tale aumento esita in un nato morto.<sup>9</sup> In uno studio relativo allo screening dell' $\alpha$ -fetoproteina (77.149 donne) si rileva un'associazione complessa tra i valori della stessa e la natimortalità (definita come decesso registrato dopo le 28 settimane): dopo aggiustamento per il basso peso del feto, resta significativa l'associazione per valori relativamente bassi (0,25-0,49 MoM) con RR 2,1 (IC 95% 1,2-3,6) mentre scompare la significatività per gli estremi (<0,25 MoM o >2,5 MoM) che risultavano significativi prima dell'aggiustamento.<sup>18</sup> I dati di questo studio non sono di facile interpretazione sia alla luce di quanto osservato, ad esempio, per la SIDS, la cui frequenza aumenta quanto più elevati sono i valori di  $\alpha$ -fetoproteina,<sup>19</sup> sia in relazione alle ipotesi etiopatologiche che identificano in anomalie funzionali o strutturali della placenta, condizioni che alterano la barriera endoteliale o determinano un'aumentata area di trasporto transplacentare, le possibili cause dei valori elevati. Sul piano clinico vi è l'indicazione, in donne con elevati livelli di  $\alpha$ -fetoproteina serica, a un adeguato monitoraggio per valutare lo sviluppo di pre-eclampsia e di ritardo di crescita fetale.<sup>9</sup>

Oltre all' $\alpha$ -fetoproteina, sono stati individuati altri fattori di rischio associati all'ipertensione. Una revisione sistematica<sup>20</sup> degli studi di coorte evidenzia che il rischio di pre-eclampsia è aumentato in donne con:

Tabella 10.1  
**Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al tipo di ipertensione e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto**

<b>Autore</b>	<b>Tipo studio</b>	<b>Frequenza della patologia</b>	<b>Tasso di natimortalità</b>	<b>Rischio di natimortalità</b>	<b>Definizione nato morto</b>
<b>Iperensione preesistente</b> Ananth et al. 1995 <sup>16</sup>	Studio di popolazione; coorte retrospettivo (413,482 gravidanze con nato vivo e 3611 esitate in nato morto). USA Studio del rischio di natimortalità in donne con ipertensione vs. non ipertese. Analisi multivariata (i valori di RR sono aggiustati per i confondenti). Il gruppo con ipertensione pre-gestazionale comprende 2.944 donne (dato non disaggregato secondo l'epoca del decesso del feto)	7,6‰	9,1‰	RR 2,16 (IC 95% 1,45-3,22)	20-28 sett. e.g.
Ananth et al. 1995 <sup>16</sup>		7,6‰	16,3‰	RR 3,29 (IC 95% 2,43-4,43)	>28 sett. e.g.
Allen et al. 2004 <sup>14</sup>	Studio di popolazione; coorte retrospettivo (135,466 gravidanze). Canada Studio sulla frequenza delle diverse forme di ipertensione in gravidanza e l'incidenza degli esiti avversi associati. Analisi multivariata (i valori di RR sono aggiustati per i confondenti).	6,0‰	9,0‰	RR 3,2 (IC 95% 1,9-5,4)	≥20 sett. e.g.
<b>Iperensione indotta dalla gravidanza</b> Ananth et al. 1995 <sup>16</sup>	Il gruppo comprende, secondo l'aggregazione proposta dagli autori, anche i casi codificati contemporaneamente come «ipertensione pregestazionale» (282 casi)	36,6‰	6,5‰	RR 1,42 (IC 95% 1,15-1,79)	>28 sett. e.g.
Allen et al. 2004 <sup>14</sup>	La valutazione del RR è differenziata per forma senza proteinuria (RR 1,1) e con proteinuria (RR 1,6)	77,0‰ (13‰ forma severa)	7,0‰ nella forma severa	RR 1,1 (IC 95% 0,8-2,5) RR 1,6 (IC 95% 0,9-2,9)	≥20 sett. e.g.
<b>Pre-eclampsia</b> Ananth et al. 1995 <sup>16</sup>	Il gruppo comprende, secondo l'aggregazione proposta dagli autori, anche i casi codificati contemporaneamente come «ipertensione indotta dalla gravidanza» (504 casi). Non si cita la HELLP	6,0‰	11,7‰	RR 2,23 (IC 95% 1,51-3,30)	>28 sett. e.g.
<b>HELLP syndrome</b> Martin et al. 1999 <sup>17</sup>	Studio di coorte retrospettivo, USA Si confronta il rischio di natimortalità in 501 donne con HELLP syndrome grave (numero piastrine (PLT) <100,000) vs. 276 donne con HELLP lieve e 193 donne con pre-eclampsia severa senza HELLP	non valutabile	67,0‰ se PLT <10 <sup>5</sup> 20,0‰ gruppo controllo	RR 2,9 (IC 95% 1,5-5,9) se PLT <10 <sup>5</sup>	≥20 sett. e.g.
Allen et al. 2004 <sup>14</sup>	I valori di RR sono «crudi» (non aggiustati)	2‰	9‰	RR 2,5 (IC 95% 0,6-9,9)	≥20 sett. e.g.

- anamnesi positiva per pre-eclampsia (RR 7,19; IC 95% 5,85-8,83);
- presenza di anticorpi antifosfolipidi (RR 9,72; IC 95% 4,34-21,75);
- diabete pre-gestazionale (RR 3,56; IC 95% 2,54-4,99);
- gravidanza plurima (RR 2,93; IC 95% 2,04-4,21);
- nulliparità (RR 2,91; IC 95% 1,28-6,61);
- storia familiare (RR 2,90; IC 95% 1,70-4,93);
- aumentato indice di massa corporea prima della gravidanza (RR 2,47; IC 95% 1,66-3,67);
- età materna  $\geq 40$  anni (RR 1,96; IC 95% 1,34-2,87) per donne multipare.

È evidente come la maggior parte di questi fattori (se si esclude l'indice di massa corporea) non sia sensibile a una politica di prevenzione, ma possa, almeno dal punto di vista teorico, costituire elemento di sospetto per garantire un adeguato piano di sorveglianza e trattamento nel corso della gravidanza.

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con disordini ipertensivi, un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).<sup>21</sup>

La revisione della letteratura relativa all'efficacia degli interventi<sup>6</sup> evidenzia che:

- in donne considerate a rischio di pre-eclampsia l'utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici (in particolare l'acido acetilsalicilico) riduce il rischio di morte (non si differenzia natimortalità e mortalità infantile) RR = 0,84 (IC 95% 0,74-0,96) con NNT = 227 (IC 95% 128-909). Una successiva metanalisi (relativa a 31 studi clinici randomizzati), pur confermando che l'assunzione di antiaggreganti comporta la riduzione del rischio di pre-eclampsia e di parto pretermine, non evidenzia effetti sulla natimortalità e mortalità neonatale;<sup>22</sup>
- la supplementazione con calcio ha effetti positivi su altri esiti, ma non su natimortalità o mortalità infantile;

---

### Elementi per l'audit clinico dell'ipertensione

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra ipertensione e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di ipertensione (cronica o insorta in gravidanza) e l'eventuale sovrapposizione di pre-eclampsia o crisi eclamptica
- prendere in considerazione:
  - l'adeguatezza del trattamento e i risultati nel controllo pressorio
  - i segni di insufficienza utero-placentare e in particolare un ritardo di crescita intrauterino
  - l'esistenza di distacco intempestivo della placenta e la sua entità
  - il grado di trombocitopenia in presenza di HELLP syndrome
  - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, obesità...)
  - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, trombofilia)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di emorragia feto-materna
  - la presenza di trombofilia se pre-eclampsia o HELLP syndrome

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con ipertensione (pre-gestazionale o gestazionale) nell'attuale gravidanza:

- adeguato monitoraggio della pressione e della crescita fetale
  - se rischio di pre-eclampsia valutare profilassi con antiaggreganti piastrinici
-

- per quanto riguarda il trattamento di quadri di pre-eclampsia severa, la profilassi con magnesio solfato si dimostra efficace rispetto ad altri esiti, ma non vi sono prove di efficacia relative a una riduzione del rischio di natimortalità;
- l'anticipazione della data del parto, nei quadri di pre-eclampsia grave a esordio precoce non influisce sulla natimortalità.

Nell'interpretazione di tali dati è necessario tener conto che, stante le modeste dimensioni degli studi analizzati, la potenza delle metanalisi potrebbe risultare insufficiente per valutare le modificazioni di un evento raro come la natimortalità. Ad esempio, se si volesse studiare l'efficacia di un trattamento nel gruppo di popolazione che presenta il maggior tasso di natimortalità (HELLP syndrome con tasso del 67%), per valutare una riduzione del 50% della natimortalità sarebbe necessario reclutare 890 donne (per braccio); per valutare una riduzione del 20% si renderebbe necessario il reclutamento di 4.855 donne.

## Diabete

La possibilità di ricorrere al trattamento insulinico ha determinato una drammatica riduzione del tasso di natimortalità in donne diabetiche; da valori del 115‰ registrati alla metà del secolo scorso all'11‰ a distanza di 30 anni.<sup>23,24</sup> Attualmente il diabete è ritenuto responsabile di circa il 3% dei nati morti.<sup>23</sup>

I processi patologici implicati nella rete causale che associa il diabete materno alla compromissione della salute fetale sono le alterazioni del metabolismo materno (iper- e ipoglicemia) e/o fetale, l'ipossia e l'acidemia fetale.<sup>25</sup> Di particolare rilevanza appare il danno all'endotelio vascolare che comporta alterazioni della reattività vascolare, aumento delle resistenze e conseguente ipoperfusione placentare.<sup>26</sup>

La maggior parte dei decessi si verifica nel III trimestre di gravidanza in pazienti con un cattivo controllo glicemico e presenza di condizioni associate quali il polidramnios, il ritardo di crescita intrauterino e la pre-eclampsia.<sup>23</sup>

La classificazione dei diversi tipi di diabete contempla anche l'analisi del momento di insorgenza:

- il *diabete mellito tipo 1* è solitamente pre-gestazionale;
- il *diabete tipo 2* può essere pre-gestazionale o essere rilevato in gravidanza, inizialmente incluso nel gruppo di diabete gestazionale fino a dimostrarne l'esistenza allorché persista dopo il parto (a 6 settimane di distanza). Si osserva nei Paesi industrializzati un aumento delle diagnosi di diabete tipo 2 nella popolazione giovane<sup>27</sup> e una maggiore frequenza in alcune minoranze etniche.<sup>28,29</sup> Le donne con diabete mellito tipo 2 presentano, rispetto alle non diabetiche, una maggiore frequenza di età avanzata e di obesità, due condizioni di per sé associate a un incremento della natimortalità;
- il *diabete gestazionale* compare nel corso della gravidanza e si risolve con il termine della stessa.

La prevalenza del diabete mellito pre-gestazionale va da valori del 3-4‰<sup>28</sup> al 10‰.<sup>30</sup> La variabilità potrebbe almeno in parte essere determinata dal fatto che una parte dei casi di diabete insorti in gravidanza sia classificata o meno come diabete tipo 2 una volta effettuati gli accertamenti dopo il parto.<sup>31</sup>

Sia la prevalenza complessiva che il rapporto tra frequenza di diabete tipo 1 e tipo 2 variano a seconda delle aree geografiche; il tipo 2 è più frequente in alcune minoranze etniche (ad esempio, asiatici) e nelle popolazioni svantaggiate; una diversa presenza di queste sottopopolazioni può, almeno in parte, determinare la variabilità osservata.<sup>28</sup> A supporto di tale variabilità si citano due studi: uno studio di coorte prospettico<sup>27</sup> (condotto nel Regno Unito) nel quale le donne con diabete tipo 2 costituiscono il 27,6% del totale delle donne diabetiche e uno studio di popolazione di coorte retrospettivo (Nuova Zelanda) ove viceversa le donne con diabete tipo 2 rappresentano il 72,8% del totale (si stima una prevalenza diabete tipo 1 dell'1,9% e di diabete tipo 2 del 5,1%).<sup>32</sup>

La frequenza del diabete gestazionale è assai superiore, compresa tra valori del 2-9%; l'ampia variabilità è ascrivibile in parte all'utilizzo o meno di uno screening universale e alle metodiche diagnostiche.<sup>33</sup> Altro elemento, già citato, che può condizionare la diversa prevalenza del diabete gestazionale negli studi è la inclusione o meno dei casi di diabete di tipo 2 evidenziati nel corso della gravidanza; se tali casi non vengono successivamente diagnosticati essi sono definiti come diabete gestazionale.

L'analisi dei dati riportati nella tabella 10.2 evidenzia che i *tassi di natimortalità* risultano elevati (valori compresi tra il 25 e il 30‰ per i casi di diabete pre-gestazionale, tipo 1 e 2) e simili in quelli di diabete tipo 2 insorto in gravidanza. Valori analoghi sono riscontrati:

- in uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Inghilterra, relativo alle donne con diabete tipo 1 che evidenzia un tasso di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) del 30,1‰;<sup>34</sup>
- in uno studio di coorte prospettica, condotto in Francia, nel quale si rileva un tasso di natimortalità ( $\geq 22$  settimane di gestazione) pari al 35‰;<sup>35</sup>
- valori inferiori (12‰) sono riportati in uno studio retrospettivo, condotto nel Regno Unito, su donne con diabete tipo 2.<sup>36</sup>

Il tasso di natimortalità associato all'esistenza di diabete tipo 2 presenta ampie variazioni in rapporto all'etnia: dal 29 al 65‰ sia per quanto riguarda le morti fetali precoci (20-27 settimane di età gestazionale) che per quelle tardive (dal 21 al 42‰); i valori della popolazione europea sono rispettivamente 47‰ e 31‰.<sup>31</sup>

Valori del tasso di natimortalità inferiori al 20‰ si registrano sia per quanto riguarda il diabete gestazionale che per i casi di diabete insorto successivamente alla gravidanza (vedi tabella 10.2).

Per quanto riguarda il *rischio di natimortalità* (vedi tabella 10.2) esso risulta:

- con valori di OR o RR superiore a 4 per quanto riguarda il *diabete pre-gestazionale*: OR 4,39 (IC 95% 2,22-8,64);<sup>30</sup> OR 4,7 (IC 95% 3,2-7,0);<sup>37</sup> OR 4,7 (IC 95% 3,7-6,0).<sup>28</sup> È interessante notare che il valore del rischio risulta abbastanza costante pur variando il tasso di natimortalità della popolazione controllo (dal 4,5 al 5,7‰) e dei nati da madri diabetiche (dal 21,0 al 33,7‰);
- con valori di OR o RR superiore a 4 per quanto riguarda il *diabete insorto in gravidanza o dopo la stessa*. Emerge da questi dati il ruolo assunto dal diabete tipo 2 rispetto al rischio di natimortalità;
- uno studio caso-controllo (nested) evidenzia come il rischio di natimortalità risulti più elevato (non raggiungendo la significatività statistica) sia allorché il diabete insorga in gravidanza e sia confermato dopo la stessa, (OR 4,85; IC 95% 0,66-35,85), sia che il suo esordio sia successivo alla stessa (OR 4,68; IC 95% 1,67-13,08).<sup>30</sup> Si conferma l'osservazione di uno studio australiano che, confrontando i dati di 316 donne la cui precedente gravidanza era esitata

Tabella 10.2  
**Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al tipo di diabete e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto**

<b>Autore</b>	<b>Tipo studio</b>	<b>Frequenza della patologia</b>	<b>Tasso di natimortalità</b>	<b>Rischio di natimortalità</b>	<b>Definizione nato morto</b>
<b>Diabete pre-gestazionale</b> Wood et al. 2003 <sup>31</sup>	Studio nested caso controllo. Regno Unito I casi di diabete (senza distinzione rispetto alla insulino-dipendenza) sono estratti da un Registro di popolazione relativo a 3 milioni di residenti i cui dati sono rilevati dai medici di medicina generale. Sono confrontati i dati di 913 casi di diabete materno (1.226 nati) e 4 controlli per ogni caso scelti tra 10.000 controlli non diabetici (12.657 nati). Il tasso di natimortalità nei controlli è del 5,5%. I nati da donne con diabete pre-gestazionale sono 573.	non valutabile	33,7‰	OR 4,39 (IC 95% 2,22-8,64)	>20 sett. e.g.
<b>Diabete in gravidanza</b> Confidential Enquiry into Maternal and Child Health 2003 <sup>29</sup>	Studio di popolazione. coorte prospettica; 3.808 donne con diabete tipo 1 e tipo 2. Regno Unito L'analisi dei dati di prevalenza del diabete e della mortalità è relativa a 2.539 donne (1707 con diabete tipo 1 e 652 con tipo 2) che hanno partorito nel primo anno dello studio. Il tasso di natimortalità nella popolazione nazionale è del 5,7%.	Diabete 1-2 3,8‰	Diabete 1 25,8‰ Diabete 2 29,2‰	OR 4,7 (IC 95% 3,7-6,0)	>24 sett. e.g.
<b>Diabete gestazionale</b> Jensen et al. 2004 <sup>37</sup>	Studio di popolazione, coorte prospettica (990 donne con diabete tipo 1, 1218 gravidanze. Danimarca Analisi degli esiti della gravidanza nella coorte (anni 1993-1999) rispetto alla popolazione che ha partorito nel 1995 (70.089 parti). Analisi multivariata. Il tasso di natimortalità nella popolazione controllo è del 4,5%.	non valutabile	21‰	OR 4,7 (IC 95% 3,2-7,0)	>24 sett. e.g.
<b>Diabete insorto in gravidanza</b> Wood et al. 2003 <sup>31</sup>	I nati da donne con diabete gestazionale sono 186. L'OR è «crudo», non è stato aggiustato per i confondenti	non valutabile	15,9‰	OR 2,89 (IC 95% 0,90-9,28)	>20 sett. e.g.
<b>Diabete insorto dopo la gravidanza</b> Wood et al. 2003 <sup>31</sup>	Questo gruppo comprende i casi di diabete insorto nel corso della gravidanza e che ha necessitato di terapia insulinica nei 3 mesi successivi al parto. I nati in questa condizione sono 37	non valutabile	26,3‰	OR 4,85 (IC 95% 0,66-35,86)	>20 sett. e.g.
<b>Diabete insorto dopo la gravidanza</b> Wood et al. 2003 <sup>31</sup>	I nati da donne con diabete insorto dopo la gravidanza sono 398	non valutabile	19,7‰	OR 4,68 (IC 95% 1,67-13,08)	>20 sett. e.g.

in un nato morto con un gruppo di controllo di 3160 donne, evidenzia dopo un aggiustamento per età, parità e tipo di ospedale, che una storia positiva per natimortalità è associata a un aumento (quattro volte) di diabete gestazionale o intolleranza ai carboidrati nella gravidanza successiva.<sup>38</sup> Il dato è indirettamente confermato da uno studio relativo alla precedente storia riproduttiva di 343 donne con insorgenza del diabete in età adulta (età media al momento della diagnosi: 54 anni) che risulta caratterizzata nel 7% dei casi da un'anamnesi positiva per diabete gestazionale. Si osserva un aumentato rischio di natimortalità (OR 3,35; IC 95% 1,25-9,05) se il parto è avvenuto nei vent'anni precedenti la diagnosi di diabete.<sup>39</sup>

Uno studio di popolazione, coorte retrospettiva, analizzando il rischio di mortalità perinatale secondo il tipo di diabete materno: tipo 1 (160 nati), tipo 2 pre-gestazionale (256 donne) e tipo 2 inizialmente compreso nel gruppo del diabete gestazionale (178 casi dei 1.110 inizialmente definiti GDM), evidenzia che, rispetto ai nati da donne non diabetiche il rischio di decesso per i nati da donne affette da diabete tipo 2 aumenta di 2,5 volte tra le 20 e le 27 settimane e di 7 volte dalle 28 settimane a termine;<sup>31</sup>

- in OR superiori a 2 per quanto riguarda il *diabete gestazionale*.<sup>37</sup> Tale dato non è confermato da altri studi<sup>40,41</sup> che sostengono un'assenza del rischio di mortalità perinatale in caso di diabete gestazionale. La diversità dei risultati potrebbe, almeno in parte, essere attribuibile alla variabilità nel definire l'esistenza del diabete gestazionale (utilizzo o meno di una politica di screening, diversi criteri diagnostici e ricorso al controllo dei casi di diabete gestazionale dopo il parto).

### Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con diabete

La dichiarazione di Saint Vincent (1989) indicava come obiettivo in donne diabetiche esiti della gravidanza sovrapponibili a quelli della popolazione generale.<sup>42</sup> Dai dati sopra riportati emerge come tale obiettivo non sia stato raggiunto.

Strategie preventive aventi l'obiettivo di rimuovere i fattori di rischio devono misurarsi con il dato che la maggior parte degli stessi risulta non facilmente modificabile. Uno studio canadese<sup>43</sup> ha indagato i fattori di rischio associati allo sviluppo di diabete gestazionale in 824 donne; dopo un aggiustamento per i confondenti, si osserva un aumento del rischio per:

- età materna maggiore di 35 anni (associazione non lineare);
- peso inferiore ai 49 kg o superiore ai 65 kg (associazione non lineare);
- precedente storia ostetrica caratterizzata da: aborti spontanei o indotti (RR 1,41; IC 95% 1,18-1,68), nato morto (RR 1,80; IC 95% 1,08-3,01), nato di basso peso (RR 1,48; IC 95% 1,03-2,14) o di peso elevato (RR 1,51; IC 95% 1,18-1,93);
- ipertensione cronica (RR 2,03; IC 95% 1,19-3,44).

Strategie preventive atte a evidenziare precocemente la patologia attraverso politiche di screening devono essere analizzate separatamente per il diabete tipo 2 e per quello gestazionale.

Per il diabete tipo 2, allo stato attuale, vi sono insufficienti prove di efficacia per raccomandare lo screening universale,<sup>44</sup> mentre può essere utile valutare una politica di case-finding in sottopopolazioni a rischio (valutando età, sovrappeso, patologie associate, ecc.).<sup>45</sup>

Per quanto riguarda lo screening del diabete gestazionale, i risultati di uno studio clinico randomizzato condotto in Australia, che dimostrano l'efficacia del trattamento nel ridurre gli esiti sfavorevoli neonatali,<sup>46</sup> modificano probabilmente<sup>47</sup> precedenti valutazioni contrarie allo screening universale.<sup>48,49</sup>

Stante la difficoltà, non solo per il diabete gestazionale, ad assicurare interventi di prevenzione, è necessario valutare quanto una corretta assistenza possa determinare una riduzione della natimortalità.

Una revisione<sup>28</sup> della qualità dell'assistenza effettuata nel Regno Unito relativamente a 3.808 donne con diabete (tipo 1 e 2) evidenzia che vi sono importanti carenze sia per quanto riguarda l'epoca preconcezionale (dall'accesso alla consulenza, ai controlli glicemici e all'assunzione di acido folico), sia nel corso della gravidanza (prima visita dopo le 13 settimane, mancato controllo oculistico, non effettuazione della profilassi steroidea) e durante il travaglio e parto (elevato ricorso all'induzione del travaglio e al parto cesareo). Particolare enfasi viene posta nel sottolineare le carenze nei controlli glicemici: solo il 37% delle donne ha effettuato un controllo glicemico nei sei mesi precedenti la gravidanza; tale frequenza sale al 71% alla fine del primo trimestre (ma la frequenza è inferiore nelle donne con diabete tipo 2 e in quelle appartenenti alle minoranze etniche).

Risultati analoghi sono registrati in uno studio di coorte prospettico, condotto in Danimarca, ove si rileva che solo il 58% delle donne diabetiche (tipo 1) ha avuto una consulenza preconcezionale e solo il 34% effettua un controllo giornaliero a domicilio della glicemia al momento del concepimento.<sup>36</sup> Un audit, anch'esso svolto in Danimarca, relativo a 25 nati morti da madri con diabete tipo 1 evidenzia che un cattivo controllo glicemico (definito, in accordo alle indicazioni dell'American Diabetes Association, come un livello di emoglobina glicosilata  $HbA_{1c}$  superiore al 7,5%) caratterizza all'inizio della gravidanza il 64% dei casi (versus il 33% dei controlli: 236 madri con diabete tipo 1 che hanno partorito un nato vivo) e alla fine della gravidanza nel 67% dei casi (4% nei controlli).<sup>50</sup>

Risultati più confortanti sono forniti da uno studio di popolazione, coorte prospettica, condotto in Olanda, su 323 donne con diabete tipo 1, con un buon controllo glicemico ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ) nel 75% delle donne e supplementazione con acido folico nel 70%; nonostante tali dati gli esiti neonatali (in particolare l'ipoglicemia) risultano insoddisfacenti.<sup>51</sup> Analoghi risultati in uno studio osservazionale, condotto nel Regno Unito, nel quale le donne con un cattivo controllo glicemico ( $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ ) presentano un rischio relativo di mortalità perinatale pari a  $RR_{2,8}$  (IC 95% 0,41-19,4) rispetto al gruppo con buon controllo glicemico (il mancato raggiungimento della significatività statistica può essere in relazione alle piccole dimensioni dello studio).<sup>52</sup>

Per quanto riguarda il diabete gestazionale, solo il 37% delle donne è sottoposto al controllo post-partum per verificare l'esistenza di un diabete tipo 2 attraverso la curva da carico (in accordo con quanto proposto dall'American Diabetes Association) e solo il 67% a un controllo random della glicemia.<sup>53</sup>

A fronte di tali dati risulta utile valutare quali prove di efficacia sostengano l'utilità di un piano di monitoraggio più intensivo rispetto a una possibile riduzione della natimortalità (per altri esiti materni e neonatali la forza delle prove può risultare diversa).

Uno studio condotto negli USA valuta che il monitoraggio intensivo delle donne con diabete gestazionale, che prevede l'esecuzione di un non-stress test settimanalmente tra le 28 e le 34 settimane e bisettimanale dopo tale età gestazionale, può incidere sugli esiti neonatali, ma non sulla natimortalità. Nonostante il raggiungimento di un buon controllo glicemico e una soddisfacente assistenza nel pre-partum, l'intervento non risulta efficace nel ridurre significativamente il tasso di natimortalità (7,7‰ vs. 4,8‰ del gruppo controllo costituito da donne non diabetiche a basso rischio); si segnala che in 3 casi (su 26) il decesso avviene entro 72 ore dall'esecuzione del test.<sup>54</sup>

Tali dati non sono confermati da uno studio, sempre condotto negli USA, che valuta l'utilizzo di un protocollo assistenziale che prevede l'esecuzione, due volte la settimana, del non-

stress test e la valutazione del liquido amniotico in gravidanze con diabete (sia pre-gestazionale che gestazionale). L'intervento permette di ridurre l'incidenza di natimortalità. Nel gruppo di 2.134 donne si sono verificati 5 nati morti (tutti a distanza di più di 4 giorni dall'esecuzione dei test); escludendo (come fanno gli autori) i feti con anomalie, il tasso di natimortalità è dell'1,4%, non operando tale esclusione il tasso è comunque basso e pari al 2,3%.<sup>55</sup>

Due revisioni sull'efficacia dei diversi test utilizzati per il monitoraggio fetale in donne con diabete tipo 1 evidenziano che, a fronte del limitato potere predittivo del monitoraggio e dell'assenza di studi clinici randomizzati, le indicazioni risultano empiriche piuttosto che evidence-based e necessiterebbero di essere valutate con studi clinici randomizzati.<sup>24,56</sup> Pur condividendo tali asserzioni, l'adesione a raccomandazioni di agenzie internazionali è comunque consigliabile.<sup>29,45</sup>

Per quanto riguarda specificamente il diabete gestazionale, è interessante rilevare come in due diversi studi si osservi una riduzione della natimortalità nel gruppo sottoposto a un'assistenza intensiva rispetto a gruppi controllo che presentano un tasso di mortalità sovrapponibile a quello delle donne non diabetiche:

- uno studio di popolazione di coorte prospettico, condotto negli USA, evidenzia che uno stretto controllo glicemico e l'aderenza a criteri definiti per il trattamento insulinico riducono il tasso di natimortalità dal 4‰ (identico a quello della popolazione non diabetica) all'1‰;<sup>40</sup>

---

### Elementi per l'audit clinico del diabete

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra diabete e nato morto è opportuno:

- definire il tipo di diabete distinguendo il pre-gestazionale (tipo 1 e 2) dal gestazionale. Per quanto riguarda il tipo 2, vedi paragrafo successivo relativo alle indagini
- prendere in considerazione:
  - se diabete pre-gestazionale, i valori di HbA<sub>1c</sub> all'inizio e alla fine della gravidanza
  - le modalità del monitoraggio (glicemia in gravidanza e terapia instaurata)
  - l'indice di massa corporea pre-gestazionale e l'incremento di peso in gravidanza
  - i fattori di rischio associati (età, fumo, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (ipertensione cronica, trombofilia)
  - l'eventuale LGA (grande per l'epoca gestazionale)
  - la presenza di polidramnios
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - nel caso di diabete gestazionale, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)
  - nel caso di nato morto senza altra causa apparente, la possibilità di diagnosi di diabete tipo 2 a distanza dal parto (almeno 6 settimane)

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna che ha sviluppato diabete gestazionale nell'attuale o in caso di nato morto senza apparente causa:

- valutazione di eventuale intolleranza ai carboidrati o diabete tipo 2 in epoca pre-gestazionale o all'inizio della gravidanza

In caso di futura gravidanza in donna con diabete pre-gestazionale o diabete tipo 2 diagnosticato dopo il parto:

- valutazione della HbA<sub>1c</sub> in epoca preconcezionale o all'inizio della gravidanza

In entrambi i casi:

- definizione di un piano di monitoraggio e terapia in gravidanza
  - definizione di un piano di monitoraggio in prossimità del parto
-

- uno studio clinico controllato randomizzato, condotto in Australia, evidenzia che una corretta adesione a un protocollo di trattamento (dalle norme alimentari alla terapia insulinica) riduce il numero di nati morti (3 decessi, pari al 6‰ nel gruppo controllo, e nessun caso nel gruppo che ha aderito al protocollo).<sup>45</sup>

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con diabete tipo 1, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).<sup>57</sup> Vi è da notare che per quanto evidenziato in questa revisione le stesse raccomandazioni dovrebbero essere estese al diabete tipo 2.<sup>58</sup>

## Trombofilia

La trombofilia ereditaria ha una prevalenza attorno a valori del 10-15% nella popolazione generale dei Paesi occidentali; la gravidanza, con la fisiologica riduzione di tutti i sistemi naturali anticoagulanti, può rendere manifesta tale condizione.<sup>59</sup>

Sia la trombofilia ereditaria che l'acquisita sono associate a eventi trombotici in gravidanza e a esiti negativi (pre-eclampsia severa, sindrome HELLP, distacco di placenta, ricorrenti perdite fetali, difetto di crescita intrauterino); un meccanismo comune del danno potrebbe essere la trombosi delle arterie intervillose e spirali e la conseguente ridotta perfusione placentare.

Le più frequenti forme di trombofilia ereditaria includono i deficit di antitrombina, proteina C e proteina S e le anomalie dei fattori pro-coagulanti, in particolare il fattore V di Leiden e il polimorfismo del gene della protrombina G20210A. L'omozigotità per la metilentetraidrofolato redattasi (MTHFR) C677T può essere associata con un'iperomocisteinemia che è a sua volta associata a un aumentato rischio di eventi trombotici. Tra le forme acquisite la più comune è rappresentata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi, che comprendono quelli anticardiolipina e gli inibitori del lupus.

L'analisi del rapporto tra trombofilia e natimortalità può avvalersi di tre revisioni sistematiche,<sup>60-62</sup> di un rapporto di *technology assessment*<sup>63</sup> relativo alla trombofilia in gravidanza nonché di una revisione che illustra le diverse forme di trombofilia e il loro ruolo rispetto alla natimortalità.<sup>64</sup>

Una revisione sistematica,<sup>62</sup> condotta nel 2005, comprende 79 studi. Il tromboembolismo venoso è significativamente associato con tutte le forme di trombofilia ereditaria, eccetto che per la forma omozigote per MTHFR C677T. Gli autori sottolineano come l'aumento dei rischi relativi per i diversi esiti analizzati debba essere letto tenendo conto del basso valore del rischio assoluto (l'incidenza di tromboembolismo venoso è stimata attorno a valori dell'1‰).

Nella tabella 10.3 sono riassunte le conoscenze relative alla associazione tra le diverse forme di trombofilia e la natimortalità derivanti dalla revisione di 15 studi (4.038 soggetti)<sup>62</sup> e da due studi caso-controllo.<sup>65-66</sup> È da sottolineare il fatto che i diversi studi definiscono la natimortalità con un range che va dalle 20 alle 27 settimane di età gestazionale. Tale variazione può incidere sui risultati in quanto le forme di trombofilia associate alle perdite fetali precoci sono in parte diverse da quelle relative alle perdite tardive.<sup>62</sup> Il rischio di natimortalità risulta statisticamente significativo (senza evidenza di eterogeneità) per:

- deficit di proteina S (OR 20,09; IC 95% 3,70-109,15);
- anticorpi anticardiolipina (OR 3,30; IC 95% 1,62-6,70);

Tabella 10.3  
**Tasso di natimortalità e rischio di natimortalità in relazione al fattore trombofilico indagato e all'età gestazionale utilizzata quale cut-off per la definizione del nato morto**

Fattore indagato	Popolazione e numero di studi	Numero eventi nei casi (trombofilia)	Numero eventi nei controlli (no trombofilia)	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto (numero studi ed e.g.)
Fattore V Leiden omozigosi	Uno studio retrospettivo caso controllo <sup>14</sup> relativo a 64 donne con omozigosi per FVL e 52 donne senza FVL (in entrambi i gruppi una o più gravidanze)	7/2.112	2/118	OR 1,98 (IC 95% 0,40-9,69)	≥24 sett. e.g.
Fattore V Leiden eterozigosi	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 6 studi retrospettivi: 4 caso-controllo e 2 di coorte	27/382	124/1.121	OR 2,06 (IC 95% 1,10-3,86)	2 studi: e.g. >20 sett. 3 studi: e.g. >24 sett. 1 studio: e.g. >27 sett.
Protrombina eterozigosi	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 5 studi retrospettivi caso-controllo	15/36	348/1.134	OR 2,66 (IC 95% 1,28-5,53)	2 studi: e.g. >23 sett. 1 studio a diverse e.g.: >20, >22, >27 sett.
MTHFR omozigosi	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 6 studi retrospettivi caso-controllo	69/323	198/1.059	OR 1,31 (IC 95% 0,89-1,91)	3 studi: e.g. >23 sett. 1 studio a diverse e.g.: >20, >22, >27 sett.
Deficit antitrombina	Uno studio retrospettivo caso controllo <sup>73</sup> relativo a 129 donne con nato morto, pre-eclampsia distacco di placenta o IUGR e 44 donne con gravidanza senza complicanze	1/1	17/61	OR 7,63 (IC 95% 0,30-156,36)	>23 sett. e.g.
Deficit proteina C	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 2 studi retrospettivi caso-controllo	3/234	18/524	OR 3,05 (IC 95% 0,24-38,51)	1 studio: e.g. >22 sett. 1 studio: e.g. >23 sett.
Deficit proteina S	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 2 studi retrospettivi caso-controllo	14/15	258/801	OR 20,09 (IC 95% 3,70-109,15)	1 studio: e.g. >22 sett. 1 studio: e.g. >27 sett.
Anticorpi anticardiolipina	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 5 studi retrospettivi caso-controllo e 1 studio di coorte prospettico	52/130	410/1.829	OR 3,30 (IC 95% 1,62-6,70)	2 studi: e.g. >20 sett. 1 studio a diverse e.g.: >21 sett., >22 sett., >23 sett., >24 sett.
Anticoagulanti lupus	La revisione sistematica <sup>62</sup> comprende 3 studi retrospettivi caso-controllo	15/242	124/730	OR 2,38 (IC 95% 0,81-6,98)	1 studio a diverse e.g.: >20, >21, >22 sett.

- eterozigosi protrombina (OR 2,66; IC 95% 1,28-5,53);
- eterozigosi per fattore V di Leiden (OR 2,06; IC 95% 1,10-3,86).

Per il deficit di antitrombina la non significatività statistica può essere determinata dalle piccole dimensioni dell'unico studio che ha analizzato il rischio di natimortalità.

I dati riportati in tale revisione sistematica confermano sostanzialmente quanto già segnalato nelle altre due revisioni citate:

- secondo Rey<sup>61</sup> il rischio di perdita fetale tardiva non ricorrente (definita nei diversi studi analizzati con un range tra 20 e 25 settimane di età gestazionale) risulta significativamente associato a deficit di proteina S (OR 7,39; IC 95% 1,28-42,63), fattore V di Leiden (OR 3,26; IC 95% 1,82-5,83), mutazione G202210A della protrombina (OR 2,30; IC 95% 1,09-4,87);
- secondo Alfirevic<sup>60</sup> il rischio di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) risulta significativamente associato al deficit di proteina S (OR 16,2; IC 95% 5,0-52,3), eterozigosi per fattore V di Leiden (OR 6,1; IC 95% 2,8-13,2), resistenza proteina C attivata (OR 5,0; IC 95% 2,0-12,4), anticorpi IgG anticardiolipina (OR 5,8; IC 95% 2,9-11,9) e anticoagulanti lupus (OR 4,3; IC 95% 1,7-10,6).

Nella revisione sistematica<sup>62</sup> già citata non sono inclusi i seguenti studi:

- uno studio di coorte retrospettiva, condotto in Norvegia su 14.474 gravidanze (relative a 5.874 donne studiate all'età di 40-42 anni), che evidenzia come la mutazione del fattore V Leiden sia associata a un aumentato rischio di natimortalità (OR 2,20; IC 95% 1,45-3,36). La presenza di un allele variante 677C→T MTHFR polimorfismo aumenta la forza dell'associazione (OR 3,34; IC 95% 1,95-5,73);<sup>67</sup>
- uno studio retrospettivo caso-controllo, condotto in Israele su 37 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto dopo le 27 settimane (46 controlli con nato vivo), che non evidenzia un'associazione fra trombofilia ereditaria e natimortalità (OR 0,87; IC 95% 0,32-2,29). Si segnala tuttavia un'aumentata incidenza di anticorpi antifosfolipidi tra i casi (OR 9,4; IC 95% 2,5-42,3);<sup>68</sup>
- uno studio retrospettivo caso-controllo, condotto in Israele su 53 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto dopo le 24 settimane (59 controlli con nato vivo). Anche in questo caso non si evidenzia un'associazione statisticamente significativa fra trombofilia e natimortalità (34% di trombofilia nei casi e 20% nei controlli), tuttavia gli autori rilevano un'aumentata frequenza della trombofilia nei nati morti di basso peso per l'età gestazionale rispetto a quelli di peso adeguato (73% vs. 18.4%,  $P < 0,0001$ ).<sup>69</sup>

Analizzando il *rischio di ricorrenza* della natimortalità<sup>61</sup> si evidenzia che la presenza del fattore V di Leiden risulta essere significativamente associata alla stessa (OR 7,83; IC 95% 2,38-21,67); è necessario tenere conto che tale stima deriva da un unico studio.

Nell'interpretazione dei dati relativi all'associazione fra trombofilia e natimortalità è necessario tenere conto sia di alcune limitazioni metodologiche che caratterizzano gli studi primari nonché degli ampi intervalli di confidenza del rischio; elementi che inducono alla cautela nella valutazione complessiva.<sup>62 63</sup>

## Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con trombofilia

L'efficacia di uno screening universale per la rilevazione precoce della trombofilia in situazioni ad alto rischio è stata oggetto di un rapporto di *technology assessment*.<sup>63</sup> Secondo gli autori del rapporto, se la valutazione dello screening è effettuata adottando i criteri proposti dall'UK National Screening Committee, si rileva che i punti critici sono due:

- sebbene i test di screening siano semplici, sicuri, precisi e validati, è necessario misurarsi con la scelta di indagare le mutazioni e con l'accettabilità del test da parte delle donne; è necessario in particolare analizzare le conseguenze psicologiche derivanti dai falsi positivi e dai falsi negativi;
- non vi sono sufficienti studi che dimostrino l'efficacia pratica della profilassi e dell'ottimizzazione del trattamento rispetto agli esiti (in particolare al nato morto che costituisce un evento relativamente raro).

Per quanto riguarda l'efficacia della profilassi con eparina per le donne gravide con trombofilia ereditaria o acquisita, una revisione sistematica della Cochrane Library non ha identificato alcuno studio clinico controllato randomizzato.<sup>70</sup> L'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) si dimostrerebbe efficace (rispetto a basse dosi di aspirina) nel ridurre la ricorrenza di natimortalità in donne con trombofilia e precedente perdita fetale dopo le 20 settimane di gestazione (OR 10; IC 95% 1,56-64,20). Tali dati derivano da un solo studio<sup>71</sup> e sono stati forniti in forma disaggregata agli autori di una revisione sistematica.<sup>72</sup>

Criteri per l'utilizzo della tromboprofilassi in gravidanza per la prevenzione del tromboembolismo venoso sono indicati dal Royal College of Obstetrician and Gynaecologists.<sup>73</sup>

---

### Elementi per l'audit clinico della trombofilia

---

#### Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale fra trombofilia e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - l'anamnesi ostetrica relativa a perdite embrio-fetali ricorrenti
  - l'anamnesi familiare per trombosi venosa profonda/embolia polmonare
  - l'esistenza di eventi trombotici in gravidanza
  - l'esistenza di distacco intempestivo di placenta
  - la coesistenza di patologie materne: pre-eclampsia severa, HELLP syndrome
  - l'esistenza di difetto di crescita intrauterino
- indagare:
  - alterazioni placentari (vedi capitolo 4)

#### Rischio di ricorrenza

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno:

- indagare, a distanza di tempo dal parto, i fattori più frequentemente associati a perdita fetale tardiva: proteina S, resistenza alla proteina C attivata e se positiva fattore V di Leiden, eterozigosi protrombina, anticorpi antifosfolipidi, anticorpi anticardiolipina e omocistineinemia a digiuno
  - valutare opportunità di trattamento con eparina a basso peso molecolare
-

## *Lupus eritematoso sistemico*

La prevalenza del lupus eritematoso sistemico (LES) è stimata attorno al 5% nella popolazione generale; risulta superiore nelle donne in età fertile (comunque inferiore al 10%). Nonostante i significativi miglioramenti assistenziali degli ultimi anni, il LES comporta un significativo rischio di mortalità e morbosità a lungo termine. Uno studio europeo relativo a 1.000 pazienti evidenzia una probabilità di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 92%, ridotta all'88% nei soggetti che presentano nefropatia.<sup>74</sup>

Il LES è la malattia autoimmune più comune in gravidanza; è associato a una serie di esiti negativi quali perdite fetali, nascita pretermine e ritardo di crescita intrauterino; se la malattia è attiva con manifestazioni renali o a carico del sistema nervoso centrale la prognosi è peggiore. I miglioramenti assistenziali hanno, anche in questo caso, migliorato la prognosi per i diversi esiti.<sup>75</sup>

Il tasso di natimortalità associato al LES si è ridotto negli ultimi decenni; una revisione alla fine degli anni Ottanta riportava un valore del 150‰ che si riduceva dieci anni dopo al 40‰; tuttavia se la malattia è attiva al momento del concepimento il tasso è pari al 67‰.<sup>76</sup>

La morte fetale può essere messa in relazione alla presenza di ipertensione (la pre-eclampsia complica il 20-30% delle gravidanze) associata alla insufficienza placentare. In donne con nefrite da lupus la presenza di anticoagulanti lupus, rilevata in circa un terzo delle donne, costituisce un elemento predittivo di aumentata natimortalità (dopo le 20 settimane); se tali donne non presentano ipertensione la prognosi risulta più favorevole. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (presente nel 20-35% delle donne con LES) aumenta significativamente il rischio di natimortalità.<sup>76</sup>

Il passaggio transplacentare di immunoglobuline materne anti-SSA (anti-Ro) e anti-SSB (anti-La) comportano il rischio di blocco cardiaco congenito e cardiomiopatia, con sviluppo di idrope e morte intrauterina.<sup>76</sup>

L'interazione tra lupus e gravidanza è assai complessa; la gravidanza può peggiorare il decorso della malattia (anche se un adeguato trattamento riduce questo rischio)<sup>75</sup> e d'altra parte può presentare sintomi o segni, quali la pre-eclampsia e l'eclampsia, che possono essere simili a quelli del lupus. I test di laboratorio non sono di ausilio nel distinguere le manifestazioni del lupus dalle complicazioni della gravidanza.

Data la complessità dell'interazione tra gravidanza e LES risulta di particolare interesse l'andamento cronologico tra i due eventi, potendosi distinguere un LES pre-gestazionale (studio della gravidanza in donne in cui è già stata posta la diagnosi di LES) e un LES post-gestazionale (la gravidanza è precedente alla diagnosi della malattia).

Uno studio di coorte retrospettivo<sup>77</sup> ha analizzato gli esiti, alla prima gravidanza, in 98 donne con LES confrontandolo con un gruppo controllo di 53.057 donne primigravide senza LES. Il gruppo con LES è stato poi diviso in due sottogruppi a seconda che la malattia fosse già presente al momento della prima gravidanza o insorta successivamente alla stessa. Il tasso di natimortalità nel gruppo controllo è del 13,3‰. Il rischio di natimortalità (non definita l'epoca gestazionale) nei tre gruppi è pari a:

- OR 4,84 (IC 95% 1,72-11,08) analizzando la popolazione totale con LES (tasso di natimortalità pari al 61‰);
- OR 3,85 (IC 95% 1,02-10,31) nel gruppo di donne con LES pre-gestazionale;
- OR 9,89 (IC 95% 1,09-42,63) nel gruppo di donne con LES comparso successivamente alla gravidanza.

Inserendo solo la patologia renale e del sistema nervoso centrale in una regressione logistica si evidenzia che il rischio di natimortalità si riduce (fino alla non significatività statistica) se vengono escluse le donne con un interessamento del sistema nervoso centrale (OR 2,68; IC 95% 0,54-8,1).<sup>77</sup> I risultati di tale studio supportano l'ipotesi che esiti negativi possano verificarsi nello stadio preclinico della malattia.

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con lupus eritematoso sistemico**

Non vi sono interventi di prevenzione che possano modificare il rischio di natimortalità.

Difficile risulta predire l'esito della gravidanza anche se la presenza di anticorpi antifosfolipidi, di ipertensione, di nefrite e di interessamento del sistema nervoso centrale, associate a un maggior rischio di natimortalità, richiedono un monitoraggio particolarmente intensivo.<sup>78</sup> Rispetto all'utilità del monitoraggio nel ridurre il rischio deve essere segnalato uno studio prospettico, condotto in Francia, relativo a 116 gravidanze con LES, ove si evidenzia che l'indagine ultrasonografica con Doppler, effettuata nel secondo trimestre di gravidanza, può costituire un esame utile nel predire un esito negativo (7 di 12 nati morti presentano anomalie del flusso fine-diastole dell'arteria ombelicale).<sup>79</sup>

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con lupus eritematoso sistemico, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).<sup>80</sup>

Per quanto riguarda il trattamento, una revisione sistematica, relativa a due studi clinici randomizzati (140 soggetti), evidenzia che, in donne con presenza di Ab antifosfolipidi o anticoagulanti lupus, il trattamento con eparina non frazionata associata all'aspirina riduce significativamente le perdite fetali (RR 0,46; IC 95% 0,29-0,71).<sup>81</sup> Tali evidenze possono essere probabilmente trasferite all'ambito della riduzione della natimortalità.<sup>76</sup>

---

### **Elementi per l'audit clinico del LES**

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra lupus eritematoso sistemico e nato morto è opportuno:

- prendere in considerazione:
  - storia ostetrica relativa ad aborti spontanei
  - eventuale interessamento renale e/o del sistema nervoso centrale
  - esistenza di pre-eclampsia o HELLP syndrome
  - andamento clinico della malattia nel corso della gravidanza
- indagare:
  - presenza di Ab antifosfolipidi; anticoagulanti lupus; Ab anti-cardiolipina
  - presenza di anomalie placentari (vedi capitolo 4)

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- presenza di Ab antifosfolipidi; anticoagulanti lupus; Ab anti-cardiolipina
-

## Malattia renale cronica

L'insufficienza renale lieve (definita per un valore di creatininemia di 1,4 mg/dl), in assenza di altre patologie o complicanze, presenta un tasso di natimortalità, secondo una revisione della letteratura,<sup>82</sup> stimato attorno al 15%. Secondo la stessa revisione, in caso di grado moderato o severo dell'insufficienza i tassi di natimortalità sono più elevati e vanno dal 32% al 200%.

Nell'interpretazione dei dati della revisione è necessario tenere conto che gli studi analizzati sono in alcuni casi riferiti ad anni lontani e di piccole dimensioni. Ad esempio, lo studio che riporta un tasso di natimortalità (dalle 26 settimane di gestazione) pari al 32% è riferito al periodo 1971-1988 e riguarda 37 donne (di cui 11 con ipertensione severa).<sup>83</sup>

Un secondo elemento di cautela, nell'interpretazione dei dati, deriva dal fatto che l'insufficienza renale è sovente associata a quadri di ipertensione pre-gestazionale (se queste due condizioni sono presenti la probabilità di una sovrapposizione di pre-eclampsia è dell'ordine dell'80%). In questi casi la stima del rischio di natimortalità deve necessariamente tenere conto del ruolo svolto da entrambe le condizioni. Lo stesso può dirsi per l'interessamento renale per il lupus eritematoso sistemico.

L'associazione all'insufficienza renale di un'anemia severa comporta un peggioramento della prognosi fetale; l'utilizzo di eritropoietina ricombinante, indicata dalla revisione, come favorevole al miglioramento della prognosi, si riferisce a uno studio relativo a 3 donne (difficile stabilire il ruolo assunto nella riduzione della natimortalità).

Per le donne che necessitano della dialisi la prognosi perinatale è sfavorevole; la stessa migliora in quelle sottoposte a trapianto renale.<sup>82</sup>

Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con malattia renale cronica, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).<sup>84</sup>

---

### Elementi per l'audit clinico della malattia renale cronica

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra insufficienza renale e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- eventuale presenza di stato ipertensivo e sua gravità
  - eventuale presenza di anemia e sua gravità
  - andamento clinico e laboratoristico della malattia nel corso della gravidanza
- 

## Patologie della tiroide

La gravidanza ha un effetto sull'economia tiroidea con significativi mutamenti nel metabolismo dello iodio e delle proteine di trasporto e con possibile sviluppo di gozzo materno, soprattutto in aree con deficit di iodio. Gli anticorpi antiperoossidasi sono presenti in circa il 10% delle gravide a 14 settimane di gestazione; la loro presenza è associata ad aumentata incidenza di abortività spontanea, di disfunzione della tiroide in epoca gestazionale e di tiroidite in epoca post-gestazionale.<sup>85</sup> La complessa interazione tra gravidanza e funzione tiroidea rende necessaria una particolare attenzione diagnostica verso segni e sintomi riferibili alla patologia tiroidea.

La prevalenza dell'*ipertiroidismo materno* è attorno a valori dell'1-2%.

La tireotossicosi fetale, possibile causa della morte intrauterina, può manifestarsi con tachicardia fetale ed evidenziazione all'indagine ultrasonografica di insufficienza cardiaca congestizia, nonché con ritardata crescita fetale e craniosinostosi.<sup>86</sup> La funzione tiroidea dovrebbe essere valutata in tutte le gravide con quadro conclamato di iperemesi gravidica (non a fronte di semplici episodi di nausea e vomito).<sup>85</sup> Le immunoglobuline stimolanti la tiroide possono persistere anche in presenza di un adeguato trattamento materno costituendo un rischio per il benessere fetale; ne deriva l'importanza della loro valutazione in tutti i casi di madre affetta dal morbo di Graves.<sup>86</sup>

L'analisi dell'associazione tra ipertiroidismo e natimortalità presentata nella revisione di riferimento<sup>85</sup> risente delle modeste dimensioni delle casistiche. A titolo di esempio due studi, il primo relativo a 60 pazienti<sup>87</sup> e il secondo a 32,<sup>88</sup> evidenziano un tasso di mortalità che va dal 100‰ nel primo e nessun caso rilevato nel secondo (sono peraltro studi effettuati circa 20-25 anni fa). Ne deriva che la revisione indica stime con ampio range: 0-36‰ per i casi in cui l'ipertiroidismo è stabile e adeguatamente trattato, al 100-156‰ per i casi in cui si osserva ritardo diagnostico e/o di trattamento.<sup>86</sup>

La prevalenza dell'*ipotiroidismo materno* è minore di quella dell'ipertiroidismo, attorno a valori dello 0,5‰;<sup>86</sup> la frequenza aumenta fino al 2,5‰ se si comprendono anche la forma subclinica.<sup>85</sup>

La morte fetale può risultare più frequente se l'ipotiroidismo è associato alla presenza di condizioni quali l'ipertensione pre-gestazionale, la pre-eclampsia e il distacco intempestivo di placenta.<sup>86</sup> L'ipotiroidismo risulta significativamente associato a una maggiore probabilità di nascita pretermine; un adeguato trattamento riduce la dimensione del rischio.<sup>89</sup>

Analogamente a quanto osservato per l'ipertiroidismo la revisione stima tassi di natimortalità caratterizzati da ampi range: 0-15‰ per l'ipotiroidismo sub-clinico e 15-125‰ nei casi di ipotiroidismo manifesto. Un adeguato trattamento della forma subclinica potrebbe ridurre il rischio di morte fetale, ma si rendono necessari ulteriori studi di qualità migliore di quelli disponibili.<sup>90</sup>

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con patologie della tiroide**

Programmi di iodinizzazione rivolti alla popolazione e che necessariamente coinvolgono anche le gravide possono forse ridurre il tasso di natimortalità (un solo studio risalente a più di 25 anni fa).<sup>91</sup>

Allo stato attuale l'effettuazione di uno screening per le patologie tiroidee non è raccomandato;<sup>92</sup> è in corso uno studio clinico randomizzato per valutarne l'efficacia.<sup>93</sup> Allo stato attuale la valutazione del TSH dovrebbe essere riservata a donne con un'anamnesi personale positiva per patologia tiroidea o malattie autoimmunitarie, segni fisici o sintomi suggestivi di iper- o ipotiroidismo e diabete tipo I.<sup>94</sup>

Il monitoraggio ecografico della crescita e della frequenza cardiaca fetale nonché degli effetti sulla salute materna dei trattamenti instaurati (sia per ipo- che ipertiroidismo) potrebbero determinare, secondo l'estensore della revisione, una riduzione della natimortalità. Le indicazioni dell'American College of Obstetrician and Gynecologists raccomandano che in donne ad alto rischio per natimortalità, quali quelle con ipertiroidismo non adeguatamente controllato, sia attuato un monitoraggio secondo schemi proposti dalle stesse raccomandazioni (confermate nel dicembre 2004).<sup>95</sup>

Le raccomandazioni relative al monitoraggio e trattamento delle patologie tiroidee in gravidanza sono affrontate in una linea-guida specifica.<sup>96</sup>

---

### Elementi per l'audit clinico delle patologie della tiroide

---

Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra patologia tiroidea e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- eventuale diagnosi precedente la gravidanza di iper o ipotiroidismo; trattamento instaurato e livelli TSH/T4 in gravidanza
- eventuale storia di iperemesi gravidica
- anamnesi positiva per ipertensione cronica e pre-eclampsia; diabete tipo 1 o 2
- parto pretermine; tachicardia fetale o diagnosi ultrasonografica di insufficienza cardiaca congestizia
- indagare TSH e T4 materni

*Rischio di ricorrenza*

In caso di nato morto senza apparente causa è opportuno indagare:

- TSH e T4, anticorpi anti-TPO e anti-TBG materni
- 

## *Colestasi in gravidanza*

La colestasi (intraepatica) in gravidanza ha un tasso di incidenza, nelle popolazioni europee, compreso tra l'1 e il 2%. Si tratta della più frequente patologia epatica in gravidanza, si evidenzia nella seconda metà della gravidanza (nell'80% dei casi dopo le 30 settimane di gestazione), ed è caratterizzata da prurito (senza rash cutaneo) associato ad aumento serico degli acidi biliari (e possibili anomalie dei test di funzionalità epatica). Tutti i sintomi tendono a scomparire a distanza di quattro settimane dal parto. Vi è una familiarità nel 50% dei casi e un'elevata frequenza di ricorrenza nella successiva gravidanza (60-70%).<sup>97</sup>

In uno studio relativo a tutti i casi di colestasi comparsi in letteratura fino al 1988 si osservano 31 nati morti (non meglio definiti) su 1091 casi, il che comporta un tasso di natimortalità pari al 28,4%.<sup>98</sup> Un ampio studio retrospettivo, condotto in Cina, relativo a 1210 casi di colestasi ha evidenziato 15 casi di morte fetale (tasso di natimortalità pari al 12,4%), 12 dei quali dopo le 35 settimane di età gestazionale.<sup>99</sup>

Includendo anche questi ultimi dati in una revisione delle diverse casistiche di natimortalità<sup>100</sup> si ottiene un tasso complessivo del 13,8% (con un range che va dal 7,5 al 43,5%).

Le cause dell'associazione tra colestasi gravidica e aumentato rischio di natimortalità non sono chiare. Il feto non presenta segni né di ipossia cronica, quale il ritardo di crescita fetale, né acuta quale potrebbero essere anomalie della frequenza cardiaca.

Un'ipotesi etiopatogenetica indica che l'aumento degli acidi biliari possa determinare una vasocostrizione delle vene corioniche placentari e, conseguentemente, un'ipossia fetale.<sup>101</sup> Una seconda ipotesi è che la colestasi determinerebbe una riduzione della dimensione degli spazi intervillosi con conseguenze sulle riserve di ossigeno feto-placentari. L'insufficienza di queste ultime favorirebbe una insufficienza acuta della perfusione e ossigenazione fetale e ciò favorirebbe sia le contrazioni uterine che il passaggio di meconio nel liquido amniotico.<sup>102</sup> Questa seconda ipotesi spiegherebbe le associazioni tra colestasi e aumentata frequenza di nascita pretermine nonché quella relativa al liquido tinto.

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con colestasi**

La riduzione del tasso di mortalità perinatale dal 110% al 35%, osservata nell'arco di vent'anni in un centro di III livello australiano, è stata in parte attribuita a un intervento di sor-

veglanza del benessere fetale.<sup>103</sup> In realtà diversi studi hanno documentato che il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale non è in grado di predire il decesso che può verificarsi entro le 24 ore successive a una documentata buona reattività fetale al non-stress test.<sup>104-106</sup>

Il riscontro di passaggio di meconio nel liquido amniotico costituisce, viceversa, un buon indicatore di sofferenza fetale nei casi di colestasi gravidica. Uno studio prospettico,<sup>4</sup> condotto in Italia, ha studiato l'efficacia di un intervento che comprendeva: amnioscopia dalle 36 settimane per la valutazione del colore del liquido amniotico e induzione del parto a 37 settimane in presenza di condizioni di rischio (liquido tinto, test di benessere fetale non rassicurante o malattia severa). Sono stati studiati 206 casi di colestasi gravidica su 20.815 partorienti (incidenza della patologia pari all'1%). Il rischio di passaggio di meconio prima delle 37 settimane di gestazione è significativamente più elevato in presenza di colestasi (OR 7,3; IC 95% 3,3-16,0). Non si osservano morti fetali tra i 218 nati a fronte dei dati riportati dalla letteratura internazionale (14/888) facendo ipotizzare un'efficacia del protocollo nel ridurre il rischio di natimortalità.

Per quanto riguarda l'efficacia delle terapie, una revisione sistematica non evidenzia prove di efficacia di diversi trattamenti (5-adenosilmetionina, acido ursodeossicolico, carbone attivato, gomma di guar). La revisione evidenzia la scarsa disponibilità di studi adeguati a valutare l'efficacia; nel complesso sono stati analizzati nove studi clinici randomizzati che hanno reclutato 227 donne.<sup>107</sup>

---

### Elementi per l'audit clinico della colestasi

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare l'esistenza di associazione causale tra colestasi in gravidanza e nato morto è opportuno prendere in considerazione:

- epoca di insorgenza dei sintomi (prurito) e gravità della malattia, trattamento instaurato e andamento degli esami di laboratorio
- eventuale presenza di liquido amniotico tinto
- eventuale profilo di benessere fetale non rassicurante

#### *Rischio di ricorrenza*

In caso di nuova gravidanza è opportuno programmare:

- valutazione a partire dalle 36 settimane di acidi biliari e transaminasi
- 

### BIBLIOGRAFIA

1. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
2. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern.Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
3. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35.
4. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
5. Harlow FH, Brown MA. The diversity of diagnoses of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 57-67.
6. Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2005; 1776-90.
7. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 576-80.
8. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33. 2002. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 159-67.
9. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
10. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2005; 84: 419-2.

11. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 273. e1-7.
12. Roberts CL, Alert CS, Morris JM, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: a population based study. *Med J Aust* 2005; 182: 332-5.
13. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001; 322: 1089-93.
14. Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 8.
15. Aagaard-Tillery KM, Holmgren C, Lacoursiere DY, et al. Factors associated with nonanomalous stillbirths: The Utah Stillbirth Database 1992-2002. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 849-54.
16. Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA, Jr. Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1995; 74: 788-93.
17. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-84.
18. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome (1). *Obstetrics and Gynecology* 2001; 97: 277-82.
19. Smith GC, Wood AM, Pell JP, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 978-86.
20. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 330: 565.
21. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-85.
22. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791-8.
23. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
24. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol* 2007; 34: 611-26.
25. Siddiqui F, James D. Fetal monitoring in type 1 diabetic pregnancies. *Early Hum Dev* 2003; 72: 1-13.
26. Ang C, Lumsden MA. Diabetes and the maternal resistance vasculature. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 719-29.
27. Hotu S, Carter B, Watson PD, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 201-4.
28. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006.
29. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. *Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002-2003. England, Wales and Northern Ireland.* 2005
30. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. *Pregestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 675-85.
31. Wood SL, Jick H, Sauve R. The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 703-7.
32. Cundy T, Gamble G, Townend K, et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 33-9.
33. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, et al. Gestational diabetes mellitus – management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *Med J Aust* 1998; 169: 93-7.
34. Platt RW, Joseph KS, Ananth CV, et al. A proportional hazards model with time-dependent covariates and time-varying effects for analysis of fetal and infant death. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 199-206.
35. Boulou P, Chabbert-Buffet N, D'Ercole C, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with Pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990-3.
36. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003; 20: 734-8.
37. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819-23.
38. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 29-35.
39. Wood SL, Sauve R, Ross S, Brant R, Love EJ. Prediabetes and perinatal mortality. *Diabetes Care* 2000; 23: 1752-4.
40. Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care* 1995; 18: 127-9.
41. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-46.
42. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990; 7: 360.
43. McMahon MJ, Ananth CV, Liston

- RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med* 1998; 43: 372-8.
44. Wareham NJ, Griffin SJ. Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ (Clinical research ed.)* 2001; 322: 986-8.
45. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: s4-42.
46. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
47. Tuffnell D, West J, Walkinshaw S. Time to screen for, and treat, gestational diabetes. *BJOG* 2006; 113: 3-4.
48. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-161.
49. Screening for gestational diabetes mellitus: recommendation and rationale. *Am Fam Physician* 2003; 68: 331-5.
50. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1385-9.
51. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ (Clinical research ed.)* 2004; 328: 915.
52. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002; 325: 1275-6.
53. Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, et al. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106: 1297-303.
54. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992; 12: 229-33.
55. Kjos SL, Leung A, Henry OA, et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1532-9.
56. London MB, Vickers S. Fetal surveillance in pregnancy complicated by diabetes mellitus: is it necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 413-6.
57. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
58. Macfarlane A, Tuffnell D. Diabetes and pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)* 2006; 333: 157-8.
59. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2751-7.
60. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14.
61. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
62. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.
63. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 2006; 10: 1-110.
64. Saade GR, McLintock C. Inherited thrombophilia and stillbirth. *Seminars in perinatology* 2002; 26: 51-69.
65. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaiser A, et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 874-9.
66. Alfrevic Z, Mousa HA, Martlew V. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 753-9.
67. Nurk E, Tell GS, Refsum H, et al. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Group. *QJM* 2006; 99: 289-98.
68. Gonen R, Lavi N, Attias D, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third-trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 742-6.
69. Weiner Z, Beck-Fruchter R, Weiss A, et al. Thrombophilia and stillbirth: Possible connection by intrauterine growth restriction. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 111: 780-3.
70. Walker MC, Fergusson S, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2003.
71. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-9.
72. Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2005.
73. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. 37, 1-13. 2004.
74. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the «Euro-Lupus Project». *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-6.
75. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 354-9.
76. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
77. Dhar JP, Essenmacher LM, Ager

- JW, Sockol RJ. Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1144-55.
78. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Parades F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002; 41: 643-50.
  79. Le Thi HD, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45: 332-8.
  80. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
  81. Empson M, Lassaré M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulants. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2005.
  82. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
  83. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW et al. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453-9.
  84. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
  85. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 31-41.
  86. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 42-50.
  87. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63-70.
  88. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 54: 159-63.
  89. Matalon S, Sheiner E, Levy A, et al. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006; 51: 59-63.
  90. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 415-20.
  91. Potter JD, McMichael AJ, Hetzel BS. Iodization and thyroid status in relation to stillbirths and congenital anomalies. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 137-44.
  92. UK National Screening Committee policy. Thyroid disease screening. 2006
  93. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-52.
  94. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
  95. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 175-8.
  96. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 171-80.
  97. McDonald JA. Cholestasis of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 515-8.
  98. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-43.
  99. Wang XD, Peng B, Yao Q, et al. [Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: analysis of 1210 cases] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 446-9.
  100. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-70.
  101. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211-5.
  102. Zhang Y, Liu S, Wang X. [Study on fetal hypoxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35: 600-2.
  103. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988; 28: 172-6.
  104. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 803-4.
  105. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-60.
  106. Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1274.
  107. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4).

## 11.

*Condizioni o patologie in corso di gravidanza*

**DOMENICO ARDUINI, LAURA AVAGLIANO, ANTONELLA BARBATI,  
MAURO BUTTARELLO, ALESSANDRA DI GIOVANNI, GIAN CARLO  
DI RENZO, FRANCESCA FERRARI, FABIO FACCHINETTI, MARTA  
LEONARDI, ANNA LOCATELLI, NICOLA RIZZO, GIULIANA SIMONAZZI,  
ARIALDO VERNOCCHI**

*Gemellarità\****Epidemiologia**

L'incidenza di gravidanze gemellari è in netto aumento in tutti i Paesi industrializzati, probabilmente in relazione al sempre più diffuso ricorso a procedure per il trattamento dell'infertilità, quali iperstimolazione gonadica e fecondazione in vitro, e al progressivo innalzamento dell'età media materna, fattore strettamente correlato a un'aumentata probabilità di gravidanze multiple. Dati del NCHS (National Center for Health Statistics) del CDC (Center for Disease Control and Prevention) evidenziano infatti come negli USA si sia registrato nel 2003 un tasso di natalità gemellare pari a 31,5 : 1000, con un incremento del 67% rispetto al 1980 (18,9 : 1000).<sup>1</sup> Contemporaneamente, il tasso di natalità per gravidanze multiple di ordine superiore (187,4 : 100.000 nel 2003) è raddoppiato rispetto al valore del 1991 (81,4) e quadruplicato rispetto al decennio ancora precedente (37 nel 1980).<sup>1</sup>

Le gravidanze con due feti rappresentano il 97-98% di tutte le gravidanze gemellari e l'80% dei gemelli è dizigote.

Gli adattamenti fisiologici dell'organismo materno a una gravidanza multipla possono essere considerati una sorta di «esasperazione» di quanto normalmente accade in caso di feto singolo. Si verifica infatti un netto incremento del volume ematico, della gittata cardiaca, dell'aumento ponderale. Parallelamente tale condizione risulta gravata anche da un rischio sensibilmente maggiore sia per la madre che per i feti. Outcome ostetrici sfavorevoli (tra cui parto pretermine, rottura prematura delle membrane, ritardo di crescita, diabete gestazionale, pre-eclampsia e morte fetale intrauterina) si riscontrano in più dell'80% delle gravidanze gemellari rispetto al 25% delle gravidanze singole.<sup>2,3</sup> Le gravidanze gemellari sono responsabili del 9-12% della mortalità perinatale totale.<sup>2,3</sup>

**Complicanze delle gravidanze multiple**

Il rischio di complicanze ostetriche in caso di gravidanza gemellare è superiore all'80%. Queste complicanze comprendono tutto lo spettro della patologia ostetrica, con l'eccezione del-

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Domenico Arduini, Alessandra Di Giovanni e Marta Leonardi.

Tabella 11.1

**Complicanze delle gravidanze gemellari**

Complicazioni materne	Complicazioni utero-placentari	Complicazioni fetali
Aborto spontaneo	Placenta praevia	Crescita fetale discordante
Anemia	Distacco di placenta	Ritardo di crescita
Iperemesi gravidica	PROM	Morte intrauterina di uno/entrambi i feti
Diabete gestazionale	Attorcigliamento del cordone ombelicale	Anomalie congenite
Parto pretermine	Emorragia post-partum	Presentazione fetale anomala
Ipertensione gravidica		TTTS
Pre-eclampsia		TRAP syndrome
Parto cesareo		

la macrosomia e del parto oltre il termine. Condizioni specifiche delle sole gravidanze monooriali sono TTTS (twin-to-twin trasfusion syndrome), gravidanze monoamniotiche, TRAP (twin reversed arterial perfusion) syndrome e gemelli congiunti. Si pongono rilevanti problemi di management per le gestazioni in cui le eventuali complicanze (anomalie cromosomiche, rottura prematura delle membrane, parto pretermine, morte intrauterina, ecc.) riguardino un solo feto.

Le gravidanze multiple sono gravate da un rischio di mortalità perinatale sensibilmente più elevato rispetto a quelle singole (4-5 volte maggiore).<sup>4</sup>

#### Ritardo di crescita intrauterina

Il ritardo di crescita intrauterina rappresenta un importante fattore di rischio per ciò che riguarda la morbosità e la mortalità nelle gravidanze gemellari.

La diagnosi di restrizione della crescita fetale nelle gravidanze multiple richiede il riscontro di un peso fetale inferiore al 3° percentile (< 2 DS) rispetto all'età gestazionale oppure l'evidenza di uno stato di compromissione fetale (oligoidramnios, alterazioni flussimetriche) associata a un peso fetale inferiore al 10° percentile.<sup>5-8</sup> L'esatta datazione della gravidanza è ovviamente fondamentale per la diagnosi.

Non ci sono differenze significative nella velocità di crescita che riguarda i feti singoli e i gemelli durante il I e il II trimestre di gestazione,<sup>5,6</sup> mentre generalmente si assiste a un rallentamento della crescita nelle gravidanze gemellari a partire dalla 30<sup>a</sup>-32<sup>a</sup> settimana di gestazione.<sup>5,6</sup> Questo decremento sembra essere dovuto all'invecchiamento placentare e/o all'anomala inserzione del cordone ombelicale. Nonostante il peso dei gemelli risulti solitamente inferiore rispetto a quello dei feti singoli, dovrebbe comunque rientrare nel range di normalità previsto dalle curve di crescita relative alle gravidanze singole. Infatti l'utilizzo di queste tabelle sembra rappresentare il metodo più corretto per predire l'outcome alla nascita.<sup>9</sup>

Uno studio riguardante 1.062 gemelli bicoriali, 354 gemelli monooriali e 59.873 feti singoli ha dimostrato che i gemelli monooriali affetti da ritardo di crescita hanno un rischio di morte fetale superiore rispetto ai feti singoli di pari peso ed età gestazionale. Al contrario la prognosi per i gemelli bicoriali non si discosta significativamente da quella per i feti singoli.<sup>9</sup>

#### Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale rappresenta l'alterazione metabolica più frequente in gravidanza con un'incidenza superiore al 5% nelle gestazioni con feto unico. Per quanto riguarda invece le gravidanze multiple l'incidenza sembra essere maggiore,<sup>10-12</sup> ma non esistono dati conclusivi in merito.

## Ipertensione in gravidanza

L'ipertensione gravidica è associata a un alto rischio di morbosità e mortalità perinatale imputabile soprattutto all'evenienza di grave prematurità quando la severità delle condizioni cliniche materne impone un tempestivo espletamento del parto.

L'incidenza delle sindromi ipertensive specifiche della gravidanza risulta essere più che raddoppiata nelle gravidanze gemellari (13%) rispetto a quelle singole (5-6%), inoltre sia forme severe ad insorgenza precoce che la sindrome HELLP sembrano presentarsi più frequentemente nelle gestazioni multiple.<sup>13</sup>

La diagnosi e il management dell'ipertensione gestazionale e della pre-eclampsia non sono condizionate dal numero dei feti,<sup>14</sup> risultando pertanto sovrapponibili ai criteri previsti per le gravidanze singole.

## Rottura prematura delle membrane

La rottura prematura delle membrane (preterm Prelabor Rupture Of Membranes, pPROM) complica dal 2 al 4% delle gravidanze singole e dal 7 al 10% di quelle gemellari, ed è responsabile del 30-40% dei parti pretermine e del 10% dei casi di morte perinatale.<sup>15</sup> In uno studio retrospettivo che analizzava gravidanze in epoca gestazionale compresa tra la 19<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana, la pPROM complicava il 7,4% delle gravidanze multiple rispetto al 3,7% delle gestazioni con feto unico.<sup>16</sup>

La gravidanza gemellare è tra i più importanti fattori di rischio per pPROM; altri fattori di rischio maggiori sono pregressa pPROM, sanguinamenti vaginali idiopatici, distacco di placenta, insufficienza cervicale, infezioni vaginali e intrauterine, polidramnios o procedure invasive di diagnosi prenatale.

Nelle gravidanze gemellari la rottura prematura delle membrane si verifica solitamente nel sacco più caudale, ma può riguardare anche il feto non esposto, soprattutto in caso di amniocentesi o altre procedure invasive; la reale incidenza di quest'ultima evenienza non è però conosciuta.

Il sospetto clinico di rottura prematura delle membrane può essere confermato tramite l'esame delle secrezioni vaginali e la valutazione ecografica della quantità di liquido amniotico (AFI).

La diagnosi può presentare maggiori difficoltà se la pPROM interessa il feto non esposto a causa dell'intermittenza e della ridotta quantità dello scolo vaginale di liquido.

Una complicanza rara, ma specifica delle gestazioni gemellari monocoriali biamniotiche, è rappresentata dalla *rottura del setto di separazione dei sacchi amniotici*; di conseguenza si avrà una gravidanza monoamniotica con il rischio di sviluppare le complicanze che la caratterizzano. Solitamente il meccanismo patogenetico alla base della rottura della membrana divisoria è riconducibile a procedure invasive come, ad esempio, l'amniocentesi, ma in alcuni casi non è possibile individuare con esattezza un fattore determinante; anche difetti dello sviluppo o processi infettivi possono infatti causarne la rottura.<sup>17</sup> Queste gravidanze sono spesso complicate da parto pretermine, che si verifica in media a 29 settimane di gestazione e presentano un aumentato rischio di morte perinatale (44%).<sup>17</sup>

La fase di latenza, ossia il periodo intercorrente tra la rottura delle membrane e l'espletamento del parto, sembra essere significativamente più breve per le gravidanze gemellari rispetto a quello riferito alle gestazioni con feto unico;<sup>18</sup> alcuni autori hanno però sottolineato come tale differenza non sussista quando la pPROM si verifica prima della 30<sup>a</sup> settimana di gestazione.<sup>19</sup> Nonostante un periodo di latenza sensibilmente diminuito, l'outcome neonatale dei feti nati da gravidanza multipla non sembra differire da quello dei nati da gravidanza con feto unico.<sup>18</sup>

Sia le gravidanze singole che quelle gemellari vanno incontro a un aumentato ma non dissimile rischio di corionamniosite, prolasso del funicolo e distacco di placenta.<sup>16</sup>

I tassi di morbosità/mortalità perinatale in caso di pPROM aumentano di 3-4 volte indipendentemente dalla condizione di gemellarità.<sup>18,19</sup> Le complicanze neonatali (sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e sepsi) sono imputabili soprattutto alla precocità dell'epoca gestazionale al momento del parto.

Importanti differenze nella morbosità neonatale sono riscontrabili tra il feto caudale e quello non esposto.<sup>16</sup> Per quest'ultimo è, ad esempio, aumentato il rischio di sindrome da distress respiratorio (20,9% vs. 7,1%) rispetto al feto posto in posizione caudale<sup>16</sup> e l'indice Apgar è solitamente più basso. In caso di rottura prematura delle membrane del feto posizionato caudalmente non ci sono differenze statisticamente significative tra i due feti per ciò che riguarda l'insorgenza di complicanze di origine infettiva.<sup>16</sup>

Nel management della pPROM nelle gravidanze gemellari va valutato attentamente il bilancio rischi/benefici tra una eventuale nascita estremamente prematura e i rischi connessi a una prolungata permanenza in utero, relativi soprattutto alla probabilità di sviluppo di complicanze infettive e alterazioni imputabili alla scarsità di liquido amniotico. È di fondamentale importanza l'epoca gestazionale in cui si verifica la rottura delle membrane (ipoplasia polmonare, deformità scheletriche, compressione cordonale).

Il management della pPROM delle gravidanze gemellari non differisce in maniera sostanziale da quelle singole. Tra gli interventi terapeutici da mettere in atto vi è la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro<sup>20,21</sup> farmaci tocolitici e steroidi per la maturazione polmonare dei feti.

#### Parto pretermine

Il parto pretermine ha un'incidenza globale pari al 7-12% delle gravidanze ed è responsabile di più dell'85% dei casi di morbosità/mortalità perinatale.<sup>22-24</sup> Nelle gravidanze gemellari invece il parto viene espletato prima della 37<sup>a</sup> settimana fino al 57% dei casi e sembra che le coppie di gemelli formate da due feti di sesso maschile presentino il rischio più elevato di parto pretermine.<sup>25</sup>

Il parto pretermine risulta essere la più importante condizione associata all'aumento di morbosità/mortalità perinatale rilevato nelle gestazioni multiple.<sup>24</sup> In media, le gravidanze con uno, due o tre feti hanno una durata media di 39, 35 e 32 settimane rispettivamente,<sup>26</sup> e questo è il parametro più importante da considerare per ciò che riguarda l'outcome neonatale. Numerosi studi hanno dimostrato come l'outcome neonatale di feti nati da gravidanze singole o multiple, a parità di epoca gestazionale, non presenti sostanziali differenze.<sup>27,28</sup>

Dal punto di vista eziologico il parto pretermine può essere ricondotto fondamentalmente a tre diversi fattori: insorgenza di travaglio spontaneo (54% dei casi in gravidanze gemellari), rottura prematura delle membrane (22%) e parto pretermine su indicazione medica. Quest'ultima evenienza si verifica nel 23% dei casi ed è riconducibile a patologie materne (tra cui le più importanti sono senz'altro le sindromi ipertensive) o a sofferenza fetale (nell'accezione più ampia del termine).<sup>29</sup>

L'identificazione di gravidanze a rischio di parto pretermine in fasi ancora asintomatiche resta un obiettivo fondamentale della pratica ostetrica, nella misura in cui consente l'adozione di quelle soluzioni preventive e terapeutiche di comprovata efficacia sulla durata della gestazione e sul miglioramento dell'outcome neonatale.

Nelle gravidanze singole i parametri maggiormente considerati sono il dosaggio dei livelli di fibronectina fetale nel fluido cervico-vaginale e la valutazione delle alterazioni dinamiche del collo uterino. Il dosaggio della fibronectina fetale non rivela la stessa validità nelle gestazioni multiple, per cui non risulta consigliabile il suo impiego nella pratica clinica.<sup>30</sup>

Nello stesso studio prospettico multicentrico condotto da Gibson<sup>30</sup> viene fornita un'ulteriore conferma alla validità della lunghezza cervicale ecograficamente determinata come fattore predittivo di parto pretermine nelle gravidanze gemellari. In particolare vengono indicati come cut-off utili valori di lunghezza cervicale minori o pari a 25 mm e 22 mm per età gestazionali di 18 e 25 settimane rispettivamente.

Per Sperling et al., autori di un'analisi prospettica multicentrica, un valore di lunghezza cervicale pari a 25 mm a 23 settimane di gestazione sarebbe un cut-off sufficiente a discriminare tra le gravidanze gemellari quelle a maggior rischio di parto pretermine. Questo tipo di esame ecografico non può comunque essere utilizzato come unico indicatore su cui basare le scelte terapeutiche. Ciononostante, essere a conoscenza del rischio esistente rappresenta comunque un'opportunità preziosa per il curante.

Le opzioni terapeutiche per il parto pretermine nelle gravidanze gemellari sono assimilabili a quelle utilizzate per le gestazioni con feto unico. Sono rappresentate quindi soprattutto dalla somministrazione, in assenza di controindicazioni cliniche, di farmaci tocolitici<sup>31</sup> con l'obiettivo di ottenere un lasso di tempo utile alla somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale.

*Le più comuni cause di morbosità/mortalità perinatale si presentano con un'incidenza sicuramente maggiore nelle gravidanze gemellari, ma i principi diagnostici ed il management clinico di tali condizioni non differiscono in modo sostanziale da quelli delle gravidanze singole. È una condizione peculiare delle gravidanze multiple che tali complicanze possano però interessare un solo feto: in tal caso le problematiche diagnostiche e di gestione clinica, qui di seguito descritte, possono risultare particolarmente complesse.*

#### Accrescimento fetale discordante

Come il ritardo di crescita, anche la discordanza ponderale patologica (diagnosticata quando la stima del peso fetale di un gemello supera quella dell'altro di più del 20%) è associata a un aumentato rischio di morte fetale e a un rischio di morbosità e mortalità perinatale sei volte superiore.<sup>32-36</sup>

Tale condizione riguarda il 5-15% delle gravidanze con due feti e il 30% di quelle trigemellari.<sup>34</sup> Tra i fattori di rischio più significativi per la crescita fetale discordante si annoverano la placenta monooriale, la pre-eclampsia e le emorragie del II e III trimestre.<sup>36</sup> Questa condizione rappresenta inoltre un'importante indicatore per lo sviluppo di FGR. Infatti in circa i due terzi delle gravidanze con crescita fetale discordante il feto più piccolo avrà un peso alla nascita inferiore al 10° percentile, con immaginabile impatto su morbosità e mortalità perinatale. Secondo i più recenti dati di letteratura, il tasso di mortalità neonatale in caso di gemello più piccolo con peso < 10° percentile risulta pari a 29/1.000 nati vivi contro 11/1.000 nati vivi per peso alla nascita > 10° percentile.<sup>33</sup>

#### Anomalie fetali discordanti

Il rischio di anomalie cromosomiche e malformazioni nei gemelli monozigoti è assimilabile a quello riguardante i feti singoli. Nelle gestazioni dizigotiche invece, questo rischio aumenta all'aumentare del numero dei feti in quanto ogni gemello presenta un proprio specifico tasso di rischio.

La diagnosi può risultare non agevole sia con gli ultrasuoni che con il ricorso a procedure più invasive di diagnosi prenatale.

La presenza di anomalie fetali può incrementare il rischio di aborto/morte intrauterina e di parto pretermine.

I genitori devono essere accuratamente informati circa la possibilità che le anomalie fetali riguardanti un solo feto possano influenzare l'andamento e la prognosi della gravidanza in toto. In base alle leggi vigenti e all'epoca gestazionale in cui viene diagnosticata l'anomalia fetale va prospettata ai genitori la possibilità di interrompere completamente la gravidanza, mantenere una condotta ostetrica di attesa o effettuare un aborto/feticidio selettivo.

#### Morte intrauterina di un solo feto

L'utilizzo sempre più frequente degli esami ultrasonografici in epoche gestazionali precoci ha dimostrato come le gestazioni multiple rappresentano più del 12% del totale, ma tra quelle diagnosticate nel primo trimestre di gestazione solo il 50% circa giunge a termine (o a epoche gestazionali compatibili con la vitalità fetale) come tale. È possibile infatti che si verifichi l'interruzione completa della gestazione o l'aborto/morte intrauterina di un solo feto. La perdita di un feto nel II o III trimestre si verifica nel 2-5% delle gravidanze gemellari.<sup>37,38</sup> Meno frequente è la perdita di entrambi i feti.<sup>39</sup> Il rischio di morte intrauterina è comunque più elevato nei feti malformati, nelle gravidanze monocoriali rispetto a quelle bicoriali (tre-quattro volte superiore)<sup>38</sup> e nelle gravidanze di ordine superiore a due (15-17% in caso di tre feti).<sup>40,41</sup>

Nei casi in cui la morte di un feto si verifichi in un'epoca gestazionale precoce (primo trimestre) la gravidanza solitamente prosegue senza ripercussioni sul feto sopravvissuto.<sup>42</sup> Al contrario la morte intrauterina di un feto nel II o III trimestre implica numerose complicanze e un rischio di outcome avverso per il feto sopravvissuto. Il rischio maggiore è rappresentato dal verificarsi del parto pretermine, con le numerose e gravi complicazioni che la prematurità comporta. Tra il 50 e l'80% dei feti sopravvissuti va incontro a nascita pretermine e per l'86% di questi casi la causa è riconducibile all'insorgenza spontanea di travaglio di parto.<sup>37,42</sup>

Per quanto riguarda i gemelli monocoriali sussiste un ulteriore rischio di danno multior-gano a carico del feto ancora in vita. Diversi studi hanno documentato lesioni di origine ischemica a carico, soprattutto, del sistema nervoso.<sup>43,44</sup> Alterazioni neurologiche (soprattutto forme di encefalomalacia multicistica) possono interessare più del 20% di questi feti.<sup>43</sup> Si tratta di una patologia che riguarda le zone di parenchima irrorate dalle arterie cerebrali anteriore e media in cui si sviluppano lesioni cistiche multiple a carico della sostanza bianca. Secondo la teoria più accreditata, i danni neurologici fetali sarebbero da ricondurre alle transitorie ma importanti variazioni emodinamiche che il feto sopravvissuto subisce contestualmente alla morte del gemello, a causa delle variazioni di flusso dovute all'interruzione della circolazione sanguigna del feto non più in vita.<sup>45-48</sup>

In questa situazione l'immediato espletamento del parto non risulta essere protettivo rispetto alle sequele neurologiche a carico del feto sopravvissuto, in quanto la riduzione del flusso di sangue e ossigeno avviene di fatto contemporaneamente alla morte dell'altro feto. Una condotta clinica interventistica potrebbe inoltre aggravare ulteriormente la prognosi neonatale aumentando il rischio di complicanze legate alla prematurità.

Nel caso invece di morte di un solo feto in una gravidanza bicoriale il feto sopravvissuto sembra essere protetto dalle complicanze neurologiche appena citate grazie alla presenza di un sistema vascolare indipendente. Per questi feti resta però l'aumentato rischio di morbosità/mortalità perinatale imputabile al non trascurabile rischio di prematurità.<sup>48</sup> La condotta clinica da seguire in caso di morte intrauterina di un solo feto non è univoca, ma dipende da numerose variabili, quali la corialità, l'epoca gestazionale, la maturazione polmonare del feto sopravvissuto e le possibili complicanze sia fetali che materne.

In caso di gravidanza bicoriale è consigliabile attendere le 37 settimane di gestazione prima di procedere con l'espletamento del parto; è comunque necessario stimolare la maturazione polmonare (con l'eventuale somministrazione di corticosteroidi se l'EG è compresa tra le 24 e le 34 settimane) e adottare un regime di stretta sorveglianza del benessere fetale.

Se si tratta, invece, di una gravidanza monocoriale la gestione diventa sensibilmente più complessa per i motivi precedentemente esposti. Le lesioni ischemiche non sono infatti prevenibili né diagnosticabili con sicurezza e ciò comporta una serie di conseguenze sia per quanto riguarda la condotta ostetrica che dal punto di vista etico. In questi casi infatti un counselling adeguato ed esaustivo è un compito imprescindibile del medico ostetrico. Come già anticipato non è utile al fine della prognosi neonatale l'espletamento del parto in epoca precoce. La gestione della gravidanza è dunque simile a quella illustrata per le gestazioni bicoriali, tenendo però conto che neanche un serrata sorveglianza del feto può garantire l'assenza di danni e il pieno benessere alla nascita.

La morte intrauterina di un solo feto non rappresenta una controindicazione all'espletamento del parto per via vaginale, dunque il ricorso al taglio cesareo è riservato solo alle comuni indicazioni ostetriche.<sup>48</sup>

#### Parto pretermine di un solo feto

Condizione rara in cui si verifica la nascita pretermine di uno dei feti non immediatamente seguita da quella dell'altro. In alcuni casi selezionati è teoricamente possibile il tentativo di porre in atto soluzioni terapeutiche onde ritardare il più possibile la nascita del feto ritenuto.

I dati presenti in letteratura circa l'outcome dei feti ritenuti sono scarsi, discordanti e forse anche di ridotta validità dati i recenti progressi nelle potenzialità di assistenza delle unità di terapia intensiva neonatale.

Uno studio retrospettivo è stato condotto negli Stati Uniti su una popolazione di 200 casi di gravidanze gemellari (dati del National Center for Health Statistics del CDC relativi al periodo 1995-1998) con parto ritardato del secondo gemello rispetto al primo nato tra 17 e 29 settimane di gestazione.<sup>49</sup> Ne è emerso un significativo miglioramento della sopravvivenza del secondo nato quando l'intervallo superava i due giorni (56% di sopravvivenza a un anno contro il 24% di gemelli nati prima di 48 ore dal parto del primogenito), probabilmente un tempo sufficiente per poter osservare gli effetti benefici degli steroidi sulla maturità polmonare.

Ciononostante la conoscenza di tale risultato ha un'utilità relativa, trattandosi di uno studio retrospettivo da cui non è possibile desumere notizia alcuna circa le strategie terapeutiche utilizzate nella gestione del periodo di latenza.

In ogni caso è chiaro che il tentativo di ritardare la nascita del feto ritenuto è ammissibile solo quando sia stata esclusa con sufficiente sicurezza qualsiasi complicanza materna o fetale tale da rappresentare un'indicazione al parto immediato.

Una condizione non favorevole è l'età gestazionale superiore a 28 settimane, termine oltre il quale il rischio di complicanze supera i possibili benefici.

È chiaro inoltre come la monocorialità sia un fattore proibitivo dato il pericolo di danni neurologici al secondo feto in caso di ischemia da ipotensione al momento del parto. Ancora la ritenzione in utero del feto morto può porre seri rischi di corionamniosite.

Distacco di placenta, pPROM (peraltro controverso), dilatazione cervicale avanzata e monitoraggio fetale non rassicurante rappresentano altre situazioni in cui la decisione di ritardare il parto sarebbe quanto meno azzardata.

Laddove tutte le condizioni di cui sopra siano state ragionevolmente escluse, si può procedere al trattamento della paziente, ovviamente in regime di ricovero.

Pur in assenza di un'univoca strategia di gestione, è comunque raccomandabile la somministrazione di un ciclo di steroidi in profilassi per favorire la maturità polmonare non appena siano state raggiunte le 24 settimane di gestazione.

Sarebbe opportuno il prelievo di campioni per l'esame colturale cervicovaginale, seguito da un breve ciclo di tocolisi e terapia antibiotica ad ampio spettro.

Più discusso è il ruolo del cerchiaggio cervicale, che se per alcuni è strettamente necessario per conferire maggiore stabilità alla cervice, per altri rappresenterebbe un fattore di rischio per infezioni e per l'insuccesso del travaglio di parto.

Una revisione della letteratura in merito ha in realtà evidenziato come il posizionamento del cerchiaggio dopo il parto del primo gemello incrementi in modo significativo il periodo di latenza (una media di 25 giorni contro 8) senza aumentare il pericolo infettivo.<sup>50</sup>

I risultati migliori si otterrebbero confezionando il cerchiaggio entro due ore dalla nascita del primo feto.<sup>51</sup>

A prescindere dalla tecnica utilizzata e dai tempi dell'intervento, è di cruciale importanza l'attenta e precedente esclusione di controindicazioni assolute quali la presenza di infezioni, distacchi placentari e, ovviamente, contrazioni in atto.

In tutti i casi in cui l'orientamento sia quello di ritardare la nascita del secondo feto, è importante che i genitori abbiano un ruolo attivo e partecipi nel processo decisionale e siano per questo adeguatamente informati sia dei benefici che dei rischi che da tale condotta possono derivare.

Devono essere infatti consapevoli degli enormi progressi, in termini di maturità fetale, che possono ottenersi anche in un modesto intervallo di tempo ad un'età gestazionale critica, rispetto all'eventualità di partorire un neonato con scarsa o nulla aspettativa di vita.

Nello stesso tempo però devono essere a conoscenza del rischio che, nonostante ogni sforzo terapeutico, il parto avvenga comunque in un'epoca di prematurità estrema e quanto questo possa incidere sulla morbilità e mortalità neonatale, nonché sulla qualità di vita futura del bambino.

Si tratta dunque di una scelta coraggiosa e necessariamente ponderata sulla base delle condizioni fisiche della madre, del feto e, non da ultimo, sul desiderio dei genitori.

*Sono qui di seguito riportate le complicanze specifiche delle gestazioni monocoriali: sindrome da trasfusione feto-fetale, twin reversed arterial perfusion syndrome, monoamnioticità e presenza di feti congiunti.*

#### Sindrome da trasfusione feto-fetale

Nei gemelli monocoriali, a differenza di quelli bicoriali, vi è una condivisione della circolazione sanguigna placentare. Ciò è dovuto alla quasi costante presenza, nella placenta monocoriale, di anastomosi arterio-arteriose, arterio-venose e veno-venose superficiali (situate nell'interstizio tra amnios e corion) e profonde (intraparenchimali).

Nella maggior parte delle gravidanze la cosiddetta circolazione interfetale, quella cioè che mette in comunicazione i territori vascolari dei due feti, dà luogo a un equilibrio emodinamico. Le anastomosi artero-venose placentari, infatti, realizzano un flusso ematico unidirezionale con trasfusione interfetale.

L'assenza o lo scarso numero di comunicazioni vascolari compensatorie placentari bidirezionali, artero-arteriose e veno-venose, superficiali e profonde, determina lo sbilanciamento del flusso ematico interfetale con squilibrio emodinamico e comparsa della sindrome da trasfusione feto-fetale<sup>52</sup> (TTTS, twin to twin transfusional syndrome).

L'esatta incidenza della condizione è difficile da stabilire ma dati recenti indicano che la TTTS colpisce approssimativamente il 15% delle gravidanze gemellari monocoriali.<sup>53,54</sup>

La probabilità che si sviluppi questa sindrome diminuisce all'aumentare del numero delle anastomosi placentari.<sup>52</sup> Lo squilibrio emodinamico, infatti, s'instaura solo quando il sangue che attraversa lo shunt artero-venoso non può ritornare dal feto trasfuso a quello donatore. Il gemello donatore diventa progressivamente anemico, ipoteso e ipovolemico. S'instaura oligoidramnios e ritardo di crescita. Contemporaneamente, il gemello ricevente diventa policitemico, iperteso e ipervolemico con polidramnios severo.

La TTTS può instaurarsi in forma acuta o cronica e in diverse epoche gestazionali.

In caso di esordio acuto durante il I trimestre di gestazione si andrà incontro al fenomeno del *vanishing twin*.<sup>55</sup>

Per quanto riguarda invece il II e il III trimestre (il periodo che intercorre tra le 16 e le 25 settimane di gravidanza è quello in cui questa sindrome si instaura più frequentemente), la forma acuta di TTTS può portare a morte di uno o di entrambi i feti oppure, nelle forme meno gravi, esitare nella sola crescita discordante dei gemelli.

Talvolta il rapido passaggio di sangue tra i due feti può manifestarsi al momento del parto provocando la morte di entrambi i feti nei casi più gravi, oppure dando luogo a un neonato ipovolemico e anemico e un altro ipervolemico e poliglobulico, seppur di peso e lunghezza simili.

Nella forma cronica di TTTS la trasfusione di sangue da un feto all'altro si verifica in un arco temporale esteso nel corso della gravidanza. Il gemello donatore appare ipovolemico e anemico, presenta ritardo di crescita di variabile entità e oligoidramnios. Nei casi più gravi il gemello donatore può morire in utero e presentarsi alla nascita come un feto papiraceo. L'oligoidramnios può diventare così grave che il gemello donatore viene schiacciato contro la parete uterina, alla quale sembra aderire. Il setto interamniotico non è più visibile e si configura il quadro ecografico dello *stuck twin*. Il riscontro di uno *stuck twin* non è patognomonico di TTTS. Questa condizione può verificarsi anche a causa di anomalie anatomiche fetali, infezioni intrauterine, anomalie cromosomiche o rottura prematura delle membrane. Il gemello trasfuso è ipervolemico, presenta biometria normale o aumentata e può sviluppare ipertrofia cardiaca e scompenso cardiaco congestizio. L'aumentata produzione fetale di urina determina la comparsa di polidramnios. All'origine del polidramnios è l'assorbimento passivo di fluidi da parte del feto ricevente, come conseguenza dell'aumentata pressione colloidale-osmotica. Il polidramnios, rapidamente ingrossante, è responsabile dell'insorgenza del travaglio pretermine.

La diagnosi di sindrome da trasfusione feto-fetale viene posta per lo più tramite indagini ultrasonografiche. Reperti ecografici fondamentali sono:

- gemellarità monocoriale biamniotica;
- disparità biometrica tra gemelli (la misura della circonferenza addominale dei due feti deve differire almeno del 20%);
- disparità biometrica dei sacchi amniotici;
- disparità biometrica (diametro) dei cordoni ombelicali;
- idrope del gemello ricevente;
- visceromegalia del gemello ricevente;
- polidramnios del gemello ricevente.

Per quanto riguarda il ruolo della flussimetria Doppler nella diagnosi e nel management della TTTS, studi recenti hanno dimostrato che i gemelli affetti da TTTS presentano differenze significative dell'indice di resistenza delle arterie ombelicali.

Altri studi hanno dimostrato che solo nei gemelli con crescita discordante causata da TTTS esistono differenze elevate nell'indice di pulsatilità delle arterie ombelicali e che tali differenze possono essere identificate prima che si sviluppino idrope nel gemello ricevente.<sup>56-58</sup>

La flussimetria è stata inoltre impiegata per studiare le modificazioni emodinamiche che si verificano nel feto donatore e nel feto trasfuso. È stato dimostrato che, mentre nel ritardo di crescita causato da insufficienza placentare le modificazioni emodinamiche si verificano precocemente, in corso di TTTS le modificazioni emodinamiche sono spesso tardive.<sup>52</sup> L'utilizzo del color Doppler è stato proposto per identificare le diverse tipologie di anastomosi placentari.

La prognosi della sindrome a esordio precoce,<sup>59,60</sup> non trattata o con *stuck twin*, risulta spesso avversa, con mortalità perinatale superiore al 70%. Questo tasso così elevato è per lo più dovuto al verificarsi di un parto pretermine favorito dal polidramnios e quindi alle complicanze che la prematurità comporta, eventualmente aggravate dall'idrope del feto ricevente e dal FGR del donatore.

Più frequentemente è il feto donatore ad andare incontro a morte intrauterina, ma anche il feto ricevente è ad alto rischio di scompenso cardiaco nonchè di ipovolemia acuta in caso di morte del donatore.

Il meccanismo eziopatogenetico delle lesioni cerebrali, cardiache e renali del feto superstite sembra essere legato all'improvvisa ipotensione che si verifica al momento della morte dell'altro gemello, secondaria alla caduta pressoria nel circolo del feto morto e al successivo, rapido passaggio di sangue dal feto vivo al feto morto, secondo il gradiente pressorio instauratosi.<sup>46</sup>

Diverse opzioni terapeutiche sono state proposte in relazione all'età gestazionale nel corso della quale la condizione si manifesta.

Una condotta di attesa e/o l'esclusivo utilizzo di terapia medica non danno risultati accettabili per l'altissima percentuale di perdite fetali che presentano.

Tra le possibili procedure invasive una delle tecniche più utilizzate è l'amnioriduzione,<sup>58,61</sup> un trattamento sintomatico che prolunga la gravidanza complicata da TTTS diminuendo la sovradistensione uterina e il rischio di travaglio pretermine. Il polidramnios, esercitando una pressione idrostatica superiore a quella venosa fetale, contribuirebbe all'aggravarsi della TTTS obliterando le anastomosi superficiali tra i circoli placentari. Pertanto, la decompressione favorirebbe il ripristinarsi di un nuovo equilibrio emodinamico attraverso anastomosi placentari «curative».

Un'altra tecnica ampiamente impiegata è la fotocoagulazione selettiva di anastomosi placentari, eseguita per via fetoscopica con tecnica laser.<sup>61</sup>

Allo stato attuale entrambe le tecniche sono gravate da specifiche complicanze e non esistono dati di letteratura che sanciscano la netta superiorità dell'una rispetto all'altra. La scelta dipende pertanto anche dall'esperienza dell'operatore e del centro. A partire dalla 30<sup>a</sup> settimana di gestazione è preferibile programmare un taglio cesareo d'elezione.

#### Twin reversed arterial perfusion syndrome

L'acardia è una complicanza delle gravidanze gemellari monocoriali e si verifica nell'1% circa di queste.<sup>62</sup> Nonostante sia specifica della monocorialità, l'acardia è stata descritta eccezionalmente in gravidanze dizigotiche con placente fuse e inserzioni funicolari contigue.<sup>63,64</sup> Il gemello acardico manca di strutture cardiache riconoscibili e non ha connessioni vascolari dirette con la placenta. La sopravvivenza è garantita dalle anastomosi placentari che consentono la sua perfusione da parte del gemello sano; infatti anastomosi vascolari ombelicali artero-arteriose permettono al sangue di circolare secondo un gradiente pressorio che va dal feto normale a quello malformato.

Il sangue ossigenato percorre quindi le arterie ombelicali in maniera centripeta e la vena ombelicale in maniera centrifuga secondo la modalità definita «twin reversed arterial perfusion» (TRAP).<sup>62</sup>

Se le connessioni vascolari risultano insufficienti il feto acardico viene riassorbito nel corso del I trimestre.

Proprio a causa di questa particolare circolazione congiunta, il distretto craniale del feto acardico non viene perfuso con conseguente arresto della morfogenesi.

Il feto sano (detto anche «gemello pompa»), che deve provvedere anche alla circolazione del gemello malformato, va precocemente incontro a scompenso cardiaco con idrope e polidramnios.

I tassi di mortalità per queste gravidanze sono dunque elevatissimi (100% per il feto acardico, 50% per l'altro gemello).<sup>62</sup>

La diagnosi di acardia viene posta ecograficamente, e ciò può avvenire dalle 11-12 settimane di gestazione mediante sonda transvaginale. Ovviamente le caratteristiche ecografiche saranno diverse per i due feti.

Nel feto acardico non è possibile identificare il cuore; può mancare del tutto l'estremo cefalico oppure è presente solo la base cranica con anencefalia; la cute fetale è ispessita con aree simil igromatose diffuse a collo e tronco; gli arti superiori mancano quasi sempre; può presentarsi onfalocele.

Al color Doppler il flusso ematico a livello delle arterie ombelicali è invertito e nel 68% dei casi l'arteria ombelicale risulta essere singola.<sup>65</sup>

L'altro gemello, invece, può presentare segni ultrasonografici di idrope con epatosplenomegalia, idrotorace, versamento pericardico ed edema sottocutaneo. Può essere presente cardiomegalia con ingrandimento dell'atrio destro.

Tutte le opzioni terapeutiche riguardano il «feto pompa» in quanto l'acardia è una condizione incompatibile con la vita.

Per quanto riguarda la terapia medica va annoverata la somministrazione di indometacina<sup>66</sup> utile per ridurre il polidramnios mediante dose giornaliera di 50 mg.

Tra le procedure invasive si ricordano l'amnioriduzione e il parto selettivo del feto acardico, ma l'interruzione della circolazione congiunta mediante clampaggio perfetoscopico del cordone ombelicale o l'introduzione di un coil trombogeno nelle arterie ombelicali del feto acardico sembrano essere le prospettive terapeutiche più promettenti.<sup>67</sup> È consigliabile programmare un taglio cesareo a partire dalle 28-30 settimane di gestazione.

### Gemelli monoamniotici

La presenza di un unico amnios si realizza quando la blastocisti si separa tra l'8° e il 13° giorno dopo il concepimento, quindi successivamente alla formazione del piatto coriale e del sacco amniotico. Dalla letteratura emerge un'incidenza pari a circa l'1% di tutte le gravidanze gemellari monozigotiche, con una predominanza di feti di sesso femminile. I gemelli monoamniotici sono suscettibili di un aumentato rischio di morte intrauterina dovuta al maggior rischio di compressione dei cordoni ombelicali, ovviamente in aggiunta alle altre complicanze tipiche delle gestazioni monocoriali.

Una corretta e precoce diagnosi risulta fondamentale ai fini di un adeguato management.

I criteri da soddisfare per confermare la monoamnioticità tramite indagini ultrasonografiche sono:<sup>68,69</sup>

- presenza di una sola placenta;
- sesso fetale concordante;
- assenza di membrana amniotica divisoria;
- adeguata quantità di liquido amniotico circondante ciascun feto;
- adeguata motilità di ciascun feto all'interno della cavità uterina.

Teoricamente una corretta diagnosi dovrebbe essere sempre possibile durante il I trimestre, mentre sembra diventare più difficile con l'avanzare dell'epoca gestazionale.

Possono aiutare nella diagnosi ecografica precoce la visualizzazione di un unico sacco vitellino in quanto questa struttura viene solitamente osservata precedentemente rispetto alla membrana amniotica divisoria.<sup>70-71</sup> Anche il riscontro di attorcigliamento dei cordoni ombelicali tramite color Doppler ed ecografia tridimensionale può essere utile nel confermare la diagnosi.

In letteratura è riportato un tasso di natimortalità per queste gravidanze compreso tra il 30 e il 70%, ma recenti studi retrospettivi sembrano indicare un miglioramento per ciò che riguarda l'outcome neonatale.<sup>72-74</sup>

Il più importante fattore di rischio per quanto riguarda la morbosità/mortalità dei feti monoamniotici è sicuramente rappresentato dall'attorcigliamento dei cordoni ombelicali e dai fenomeni di compressivi ed occlusivi che ne derivano.

Non esistono in letteratura precise raccomandazioni sulla condotta ostetrica da seguire, tuttavia per monitorare la possibile compressione a carico del funicolo ombelicale si consiglia l'utilizzo del profilo biofisico fetale e dell'ultrasonografia Doppler in aggiunta al non stress test (NST) eseguito serialmente.<sup>73</sup>

In base a studi condotti da Abuhamad et al.,<sup>75</sup> il riscontro dell'incisura protodiastolica (NOTCH) dell'arteria ombelicale farebbe pensare a un'umentata resistenza al flusso dovuta alla compressione del lume vasale, e una severa costrizione comporterebbe quindi un'importante riduzione del flusso diastolico. Nonostante siano necessari ulteriori studi in merito, gli autori suggeriscono l'importanza del monitoraggio flussimetrico dell'arteria ombelicale al fine di un più corretto management.

Non esiste un consenso univoco riguardo l'epoca di espletamento del parto, ma numerose evidenze portano a ritenere la 32<sup>a</sup> settimana di gestazione come il momento più appropriato<sup>69-72</sup> (previa somministrazione di corticosteroidi).

Esiste infatti un significativo aumento di rischio di natimortalità correlato al procedere della gravidanza. Le statistiche riportano un tasso di mortalità intrauterina pari al 5,8% nell'intervallo di tempo compreso tra le 30 e le 32 settimane di gestazione, 11% tra la 33<sup>a</sup> e la 35<sup>a</sup> e 21,9% tra la 36<sup>a</sup> e la 38<sup>a</sup> settimana.<sup>76</sup>

Anche per quanto riguarda la modalità di espletamento del parto non esistono precise indicazioni, anche se il taglio cesareo d'elezione sembra essere il modo più sicuro al fine di evitare ulteriori complicazioni soprattutto a carico del secondo gemello.<sup>69</sup>

### Gemelli congiunti

Si tratta di una complicanza estremamente rara che riguarda esclusivamente i gemelli monocoriali-monoamniotici; è dovuta a un'incompleta divisione dell'embrione tra il 13° e il 15° giorno dopo il concepimento, successivamente quindi alla differenziazione del corion e dell'amnios. Le gravidanze monocoriali-monoamniotiche rappresentano meno dell'1% di tutte le gravidanze monozigotiche e tra queste l'incidenza di gemelli congiunti è pari a 1/50.000-

1/100.000 nascite.<sup>74</sup> I gemelli congiunti di sesso femminile sono 3 volte più frequenti rispetto a quelli di sesso maschile.

I gemelli congiunti vengono classificati in base alla sede corporea di unione:

- Unioni ventrali (87%):<sup>78</sup>
  - Cephalopagus (11%);
  - Thoracopagus (19%);
  - Omphalopagus (18%);
  - Ischiopagus (11%);
  - Parapagus (28%).
- Unioni dorsali (13%):<sup>78</sup>
  - Craniopagus (5%);
  - Rachiopagus (2%);
  - Pygopagus (6%).

La diagnosi di gemelli congiunti può essere effettuata durante il I trimestre di gestazione mediante esame ecografico. Anche se con le dovute cautele, l'immagine di un polo embrionario bifido avvalora il sospetto. Durante il I e il II trimestre gli ultrasuoni possono mostrare l'impossibilità di ottenere la separazione dei due feti, l'assenza di una membrana divisoria tra i due gemelli, la presenza di più di tre vasi all'interno del cordone ombelicale, l'inconsueta vicinanza delle estremità fetali, l'incapacità dei feti di muoversi o cambiare posizione singolarmente.<sup>79</sup>

Tra la 18<sup>a</sup> e la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione è necessario eseguire in esame ecocardiografico per valutare l'estensione del coinvolgimento degli organi e per escludere malformazioni fetali associate. Ulteriori informazioni sull'anatomia fetale possono essere ottenute tramite l'utilizzo della RMN (risonanza magnetica nucleare).<sup>80</sup>

Qualora la diagnosi avvenga nei tempi prescritti dalla legge, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la gravidanza.

Fattori che influenzano la prognosi fetale sono l'estensione della sede di fusione e la presenza di ulteriori malformazioni fetali. Comunque solo raramente è possibile separare chirurgicamente due feti congiunti a livello cerebrale o cardiaco.<sup>77</sup>

Più del 50% dei casi presenta un polidramnios dovuto a una circolazione fetale anomala.

---

### Elementi per l'audit clinico della gemellarità

---

#### *Indagine delle cause*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra gemellarità e nato morto è opportuno:

- definire corialità e amnioticità
- valutare coesistenza di patologia della gravidanza (restrizione crescita fetale, diabete gestazionale, ipertensione, pPROM, parto pretermine). Vedi algoritmi specifici
- valutare eventuale presenza di rottura del setto di separazione dei sacchi amniotici
- valutare eventuale accrescimento fetale discordante
- valutare eventuale presenza di anomalie discordanti
- valutare eventuale presenza di sindrome da trasfusione fetto-fetale
- valutare eventuale presenza di twin reversed arterial perfusion syndrome

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul rischio di ricorrenza distinguendo tra ricorrenza della gemellarità e della condizione associata al decesso

---

In questi casi può rendersi necessaria un'amnioriduzione per ridurre il rischio di rottura prematura delle membrane e di parto pretermine e per minimizzare il discomfort materno causato dalla sovradistensione della parete uterina.

Il taglio cesareo d'elezione dopo il raggiungimento di un'adeguata maturazione polmonare risulta essere la procedura più adeguata.

### *Malattie infettive\**

L'analisi del ruolo assunto dalle malattie infettive nel determinare il decesso del feto è complessa per diverse ragioni:<sup>81</sup>

- il reperto di organismi specifici nella placenta o nel feto nato morto e la positività degli esami sierologici nella madre non sono di per sé sufficienti a definire il rapporto di causalità tra infezione e decesso fetale. Infatti, gli agenti infettivi possono contaminare gli annessi durante il parto e andare a mascherare così la «vera causa» di morte fetale;
- un maggiore valore di causalità è rappresentato dal rilievo di agenti infettivi associati a quadri istologici di flogosi tessutale. Quest'ultimo processo testimonia che l'infezione è avvenuta durante la vita del feto e non rappresenta un inquinamento post-mortale;
- la morte fetale endouterina (MEF) è spesso un evento multicausale e può risultare difficile capire esattamente qual è la causa principale di morte: per esempio autopsia ed esame istologico placentare possono evidenziare sia un'infezione che un danno ipossico;
- l'infezione può essere causa di morte fetale anche se in un primo momento l'evento può non sembrare correlato all'infezione: per esempio, le morti fetali associate ad anomalie congenite causate da infezione rubeolica o a idrope non immune da Parvovirus inizialmente non sembrano correlate all'infezione;
- la natura polimicrobica della flora del tratto genitale può confondere le ricerche per altri microrganismi;
- alcuni microrganismi che sono evidentemente correlati alla morte fetale (Parvovirus, *Urea urealyticum*) sono difficili da identificare con i tradizionali metodi di indagine;
- infine, nonostante la diagnosi istologica di corionamniosite sia, nella maggior parte dei casi, correlata a infezione, talvolta anche cause non infettive possono essere implicate nella sua eziopatogenesi.

Tenuto conto delle suddette limitazioni, studi diversi<sup>82,83</sup> stimano che la quota di natimortalità dovuta a infezione vari approssimativamente fra il 2 e il 15%. Al riguardo, dobbiamo ricordare che la proporzione di morti fetali causata da infezione varia specificamente a seconda dell'epoca gestazionale.<sup>84</sup> Ad esempio lo studio canadese di Fretts<sup>83</sup> evidenzia che il 19% dei nati morti a meno di 28 settimane di e.g. è associato a infezione, mentre fra le 28 e le 36 settimane solo un 8% e fra i feti a termine solo un 2% è correlato a infezione. Questa osservazione è compatibile con la maggiore probabilità di reperto istologico di corionamniosite in parti pretermine a < 32 settimane di e.g., come dimostra lo studio di Hillier<sup>84</sup> secondo cui la probabilità di corionamniosite è dell'80% in gravidanze con peso fetale ≤ 1.000 g mentre scende a meno del 20% in gravidanze con peso fetale ≥ 2.500 g. Di conseguenza, la corionamniosite potrebbe essere responsabile analogamente non solo di parti pretermine, ma anche di nati morti con e.g. < 32 settimane.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Francesca Ferrari e Fabio Facchinetti.

Concettualmente l'agente patogeno può causare morte fetale attraverso diverse vie.<sup>81</sup> Innanzitutto un'infezione materna può portare a malattia sistemica grave tale da indurre MEF a causa di iperpiressia, sindrome da distress respiratorio o reazioni sistemiche organiche materne, senza che gli organismi patogeni siano trasmessi alla placenta o al feto. L'aumentata mortalità fetale associata a influenza epidemica o poliomielite materna sembra dovuta a questo meccanismo.<sup>85-86</sup> Secondariamente, la placenta può essere direttamente infettata senza che vi sia diffusione del patogeno al feto. In queste situazioni il ridotto apporto sanguigno al feto può portare a morte fetale, come succede nei casi di infezione malarica.<sup>87</sup> Infine, il feto può essere direttamente infettato attraverso la placenta o le membrane e la morte risulta causata da danno ad organi vitali fetali come polmone, fegato, cuore o cervello. Esempi di questo tipo di infezione includono polmonite fetale da *E. coli*, corionamniosite da SGB e infezioni sistemiche da *Coxsackie virus A* o *B*.<sup>88-91</sup>

Se l'infezione si verifica molto precocemente durante la gravidanza il feto può non morire, ma sviluppare anomalie congenite che possono determinare, in un secondo momento, la morte fetale, come succede per l'infezione rubeolica.<sup>92</sup> Un'infezione uterina o in generale materna può precipitare in parto pretermine, associato a un maggior rischio di morte fetale.<sup>93</sup> Tra gli agenti maggiormente associati al parto pretermine vanno menzionati l'*U. urealyticum*, che comporta un'infezione delle membrane fetali, pur senza causare infezione fetale, e l'infezione urinaria da *E. coli*, così come infezioni peridontali, anche se in questo ultimo caso il meccanismo non è ancora stato chiarito.<sup>94</sup>

L'analisi dei diversi agenti associati ad un maggior rischio di natimortalità deve tener conto che i cambiamenti registrati negli ultimi anni nella struttura della popolazione, con un'ampia presenza di immigrati da altri Paesi, determinano una maggiore attenzione nei confronti di infezioni frequenti in queste etnie.

## Infezioni da spirochete e protozoi

### Treponema pallidum

Il *Treponema pallidum*, responsabile della sifilide, è trasmesso fra adulti principalmente per via sessuale. Negli Stati Uniti fra le donne in età fertile la prevalenza complessiva di sifilide primaria e secondaria nel 1999 era del 2,5 per 100.000, in calo rispetto al 17,3 per 100.000 del 1990. In Russia la prevalenza di sifilide è di 175 per 100.000 donne, mentre il valore è ancora maggiore in alcuni Paesi in via di sviluppo, con tassi del 10-20% (10.000-20.000 per 100.000) in alcune popolazioni africane.<sup>96-99</sup>

Le spirochete sono in grado di attraversare la placenta e infettare il feto a 14 settimane di età gestazionale, e forse anche prima, con un aumento del rischio di infezione fetale con l'aumentare dell'età gestazionale. Se il feto è infettato, circa il 40-50% muore in utero, mentre un altro 30-40% nasce vivo, ma con anomalie da sifilide congenita.<sup>100</sup> Secondo uno studio, condotto negli USA, nel 1991 si sono verificati 107,3 casi di sifilide congenita per 100.000 nati vivi; questo dato è diminuito a 13,4 casi per 100.000 nati nel 1999.<sup>100</sup>

La sifilide può essere trasmessa al feto per via transplacentare causando anomalie congenite.

La più comune causa di morte fetale sembra essere l'infezione placentare associata a ridotto apporto di sangue al feto, tuttavia anche l'infezione fetale diretta sembra giocare un importante ruolo patogenetico.

Le anomalie istopatologiche evidenziate in associazione a infezione da sifilide sono edema dei villi, villite acuta, eritroblastosi e funisiti necrotizzanti indicative di vasculopatia fetale.<sup>101</sup> Essendo la sifilide sempre più rara al giorno d'oggi nei Paesi sviluppati, essa contribuisce so-

lo in minima parte al tasso di natimortalità. Tuttavia, come già affermato precedentemente, è necessario tener conto delle popolazioni immigrate e del dato relativo, ad esempio, all'Africa meridionale, dove il 10% o più delle donne gravide è sieropositivo per *T. pallidum* e il 25% di tutte le morti fetali è dovuto a questa infezione.<sup>94-97</sup>

#### Borrelia burgdorferi

La *malattia di Lyme*, patologia sistemica causata dall'infezione da *Borrelia burgdorferi*, trasmessa tramite zecche, è stata associata a un aumentato rischio di morte fetale.<sup>102</sup> I primi casi di trasmissione perinatale sono stati descritti a metà degli anni Ottanta<sup>103-106</sup> e il primo caso di natimortalità associato a malattia di Lyme nel 1987.<sup>105</sup> Secondo quest'ultimo studio la madre ha contratto la malattia nel primo trimestre e a 34 settimane ha partorito un feto nato morto risultato positivo per *B. burgdorferi* sia all'autopsia che all'esame placentare.

Quando l'infezione è contratta nel primo trimestre e ne consegue morte fetale, le spirochete sono rilevate nel fegato fetale, nella milza, nei reni, nel lume della vena epatica e nel tessuto cerebrale. Studi sierologici su più larga scala hanno evidenziato che, tranne che in aree altamente endemiche, poche sono le morti fetali associate con la malattia di Lyme.<sup>107</sup> In zone endemiche in USA e Norvegia il tasso di sieropositività in donne gravide è  $\leq 2\%$ , mentre da uno studio effettuato in Tanzania risulta  $>30\%$ <sup>108</sup> (le conseguenze sulla gravidanza rimangono tuttavia sconosciute).

Altra infezione da spirochete associata con avventi avversi in gravidanza è la *febbre ricorrente africana* trasmessa tramite zecche. Uno studio ha rilevato un tasso di mortalità perinatale del 30% in caso di infezione materna con isolamento del patogeno nella placenta.<sup>109</sup> Il contributo di questo microrganismo al tasso complessivo di natimortalità in regioni endemiche è sconosciuto.

Anche la *leptospirosi*, altra infezione spirochetale, è stata associata a infezione transplacentare e morte fetale.<sup>110-111</sup>

Pur non essendo un'infezione spirochetale, la *tripanosomiasi*, meglio conosciuta come malattia del sonno africana, trasmessa dalla mosca tse-tse, è associata a morte fetale<sup>112</sup> e il *Tripanosoma brucei* è stato evidenziato nelle placente di feti nati morti. La frequenza con cui l'evento si verifica rimane sconosciuta.

Altra infezione tripanosomiale è la *malattia di Chagas*, causata dal *Tripanosoma cruzi*. Questa, piuttosto diffusa in Sud America, può diffondersi a feto e placenta causando idrope e morte fetale.<sup>90-113</sup>

#### Malaria

La malaria, uno dei più grandi problemi di salute pubblica a livello mondiale, è causata dall'infezione di uno dei quattro tipi di parassiti intracellulari (più spesso *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*) e viene trasmessa da diversi tipi di zanzara. Più del 40% delle nascite a livello mondiale si verifica in zone endemiche per malaria.<sup>114</sup> Essendo le donne gravide più suscettibili agli effetti della malaria rispetto ad altri adulti, la malaria è associata con un ampio spettro di eventi avversi in gravidanza fra cui soprattutto restrizione di crescita e parto pretermine.<sup>115</sup> In aree endemiche la malaria approssimativamente raddoppia il rischio materno di anemia severa/moderata, triplica il rischio di parto pretermine e probabilmente quadruplica il rischio di restrizione di crescita intrauterina.<sup>116-119</sup>

In caso di infezione malarica materna l'esito della gravidanza è direttamente associato: all'estensione della malaria placentare e, in parte, al grado di anemia materna; al tipo di agente

infettante (*P.falciparum* è il peggiore), alla parità materna e allo stato immunitario della madre. Ad esempio, in donne primigravide che vivono in regioni endemiche, la malaria placentare si verifica nel 16-63% dei casi di infezione materna,<sup>114</sup> mentre nelle plurigravide l'interessamento placentare si evidenzia nel 12-33% delle madri infette.

Istologicamente la malaria placentare è caratterizzata dalla presenza di parassiti e leucociti nello spazio intervilloso, oltre a macrofagi contenenti pigmenti.<sup>87,115</sup> Quando i parassiti infettano la placenta spesso ne deriva un'insufficienza placentare determinata sia dall'accumulo di linfociti e macrofagi a livello della membrana basale del trofoblasto, sia dall'aumentata espressione di citochine proinfiammatorie che impediscono al sangue materno di circolare attraverso la placenta.<sup>120,121</sup> Inoltre, l'infezione malarica sembra diminuire il passaggio di anticorpi attraverso la placenta, aumentando così la suscettibilità fetale a condizioni come il tetano neonatale.<sup>122</sup>

L'associazione tra malaria e morte fetale è stata poco studiata. È difficile stimare il rischio attribuibile di natimortalità associato a malaria per diversi motivi: 1) la prevalenza di malaria è elevata; 2) la malaria raramente esiste isolata da altri fattori di rischio; 3) infine l'evidenza di malaria placentare in un feto nato morto non prova l'esistenza di un nesso causale. Tuttavia Newman et al.<sup>123</sup> hanno evidenziato un rischio di natimortalità 7 volte maggiore in una popolazione etiopica infettata da malaria per la prima volta. Questo dato suggerisce che in zone endemiche dove quasi l'intera popolazione ha contratto l'infezione durante l'infanzia e ha quindi sviluppato una risposta immune, l'infezione durante la gravidanza è solo in minima parte associata con la morte fetale, mentre in donne gravide che contraggono l'infezione per la prima volta, questa è verosimilmente un'importante causa di natimortalità.

### Toxoplasmosi

Il *Toxoplasma gondii* è un parassita che normalmente trascorre il suo ciclo vitale in animali come i gatti.<sup>124,125</sup> È trasmesso agli esseri umani mediante contatto con feci animali o è ingerito mangiando carne di manzo o di maiale cruda. Quando il toxoplasma infetta umani adulti tipicamente causa una lieve malattia sistemica.<sup>126</sup>

L'infezione materna pregressa, evidenziata dalla presenza di anticorpi, indica che la donna è a rischio minimo o nullo di infezione fetale. Negli USA la sieroprevalenza nella popolazione in età riproduttiva è del 15% circa,<sup>127</sup> in Gran Bretagna il 10-18% delle donne in gravidanza è sieropositivo,<sup>128,129</sup> in Spagna il 19-29%,<sup>130</sup> in Francia e Grecia il 55%,<sup>131</sup> in Italia il 40%,<sup>132</sup> mentre in Nigeria la prevalenza di anticorpi anti-toxo è maggiore dell'80%.<sup>133</sup>

In USA e Scandinavia l'incidenza di toxoplasmosi primaria durante la gravidanza è di 0,5-2,0 per 1.000 e la prevalenza di toxoplasmosi congenita nei nati vivi è di 7,3 per 100.000 nati.<sup>127,128,134</sup> In Europa, la toxoplasmosi congenita coinvolge 1-10 nati ogni 10.000; basandosi sul dato italiano di 550.000 nascite, si attendono 55-550 casi per anno nel nostro Paese.

Se la madre contrae l'infezione durante la gravidanza, l'infezione può essere trasmessa al feto per via transplacentare.<sup>125,126</sup> La trasmissione materno-fetale dipende dal periodo in cui si verifica l'infezione materna: più tardi si contrae l'infezione materna primaria, più probabile è la trasmissione al feto. Tuttavia, più precocemente il feto contrae l'infezione, più gravi saranno le conseguenze. Infezioni precoci da *T.gondii* possono coinvolgere il cervello e portare a danno neurologico permanente, mentre la toxoplasmosi disseminata può causare morte fetale. Tuttavia casi di morte fetale attribuiti a toxoplasmosi sono generalmente sporadici e nella maggior parte dei Paesi sviluppati il contributo complessivo alla morte fetale è indubbiamente piccolo. La situazione nei Paesi in via di sviluppo può essere diversa, ad esempio in Zimbabwe i test sierologici per toxoplasmosi sono 4 volte maggiori nei nati morti rispetto ai controlli.<sup>135</sup>

## Febbre Q

La febbre Q è un'infezione da rickettsie causata da un batterio gram-negativo obbligato intracellulare, la *Coxiella burnetii*.<sup>136</sup> Negli esseri umani l'infezione è generalmente contratta per inalazione di goccioline di Flugge infette durante il contatto con cibo di carne per animali, oppure attraverso puntura di zecca o ingestione di latte infetto. In adulte non gravide il *C. burnetii* causa polmonite, meningoencefalite, epatite ed endocardite. Durante la gravidanza se il patogeno infetta la placenta può determinare aborto, morte fetale e parto pretermine.<sup>137</sup> In una recente review di casi di febbre Q verificatisi in gravidanza, gli autori evidenziano che esiti negativi della gravidanza si verificano in tutti i casi di infezione materna acuta, tra cui in due terzi dei casi si verifica morte fetale e in un terzo parto pretermine.<sup>138</sup>

I patogeni vengono generalmente isolati sia dalla placenta che dai tessuti fetali. La maggior parte della morti endouterine si verifica nel secondo trimestre e nella prima parte del terzo. Il contributo complessivo della febbre Q alla natimortalità e l'attuale distribuzione geografica dei casi rimangono tuttavia sconosciuti.

Anche la *febbre esantematica delle Montagne Rocciose* è una patologia infettiva da Rickettsie diffusa negli USA, ma non sono riportati casi di morte fetale, né di infezione endouterina associata a infezione materna.<sup>139-140</sup>

## Infezioni virali

Nonostante sia evidente che infezioni virali possano causare morte fetale, il rapporto fra i due eventi rimane poco chiaro. Molti virus infatti sono difficili da coltivare, i risultati sierologici virali positivi non provano l'esistenza di un nesso di causalità e le tecniche d'identificazione di DNA o RNA virale sono diventate solo di recente diffusamente accessibili anche se rimane ancora tecnicamente difficile eseguirle.<sup>141</sup> Detto questo, il più evidente legame causale fra qualsiasi infezione virale e la morte fetale è con il Parvovirus.<sup>142</sup>

### Parvovirus B 19

Il Parvovirus causa una comune malattia esantematica dell'infanzia, il cosiddetto eritema infettivo o megaloeritema o quinta malattia, oltre che anemia aplastica in bambini con anemia falciforme. L'infezione è stata associata a morte fetale per la prima volta nel 1984.<sup>143</sup> In seguito si è evidenziato come il Parvovirus attraversi la placenta e attacchi preferenzialmente il tessuto eritropoietico causando anemia fetale, idrope non immune e morte fetale.<sup>144-151</sup> Il virus può infettare anche il tessuto cardiaco e portare a morte fetale in conseguenza del danno miocardico. La maggior parte delle morti fetali si verifica nel secondo trimestre ed è associato ad idrope, anche se alcuni autori ritengono che il Parvovirus possa essere responsabile anche di morte fetale non idropica nel terzo trimestre.<sup>142</sup>

L'infezione pregressa stimola una risposta anticorpale protettiva nei confronti di un'eventuale infezione materna e fetale in gravidanza. Circa il 50% delle donne gravide in USA ha avuto una pregressa infezione, ha anticorpi circolanti ed è dunque immunizzato. Del 50% di donne non immunizzate, con esposizione continua, circa il 25% contrae la malattia e di queste il 30% trasmetterà il virus al feto. Dei feti infetti solo il 10% sviluppa idrope o altre manifestazioni di infezione fetale.

Risulta difficile stabilire con certezza la quota di morti fetali attribuibile all'infezione. Secondo diversi autori il rischio di morte endouterina associato a infezione materna sarebbe basso;<sup>139-146</sup> complessivamente negli USA sembra che il Parvovirus sia responsabile di circa l'1% dei casi di MEF. In uno studio svedese, che oltre agli esami sierologici e colturali ha previsto l'ef-

fettuazione della PCR (Polimerase Chain Reaction) per la ricerca di DNA virale, l'infezione da Parvovirus risulta responsabile del 15% delle morti fetali;<sup>145</sup> un altro studio, sempre condotto in Svezia, stima un ruolo del Parvovirus nell'8% delle morti fetali.<sup>146</sup>

Sembra che il meccanismo principale causa di morte sia la predilezione del virus per il midollo osseo, con conseguenti anemia fetale e idrope. Le infezioni che determinano morte fetale sono generalmente contratte prima delle 20 settimane di età gestazionale e la morte si verifica di solito nel secondo trimestre.

#### Varicella

Ciascuna delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia (morbillo, rosolia, varicella e parotite) è stata implicata nella natimortalità in associazione a infezione materna.<sup>152 153</sup> La varicella, se non contratta in età infantile, impedisce lo sviluppo di immunità e può colpire la donna in età adulta, durante la gravidanza. Gli esiti possono essere devastanti: donne gravide sviluppano spesso una severa malattia sistemica e sono a rischio per la vita propria e del feto, a causa dell'associata polmonite. Il virus della varicella attraversa occasionalmente la placenta e attacca direttamente gli organi vitali fetali causando morte fetale.<sup>148</sup> Nel prossimo futuro si prevede che diffondendosi la vaccinazione verso il virus della varicella, l'incidenza della stessa in gravidanza tenderà a diminuire e dunque anche i casi di associata natimortalità.

#### Rosolia

Il virus della rosolia è stato associato a cataratta congenita per la prima volta nel 1941 da Gregg.<sup>154</sup> In seguito, un'ampia gamma di anomalie è stata documentata in associazione all'infezione, fra cui anche importanti difetti cardiaci. Alcuni di questi, così come infezioni cerebrali, possono determinare morte fetale tardiva. La trasmissione del virus al feto solitamente avviene se la malattia materna si verifica nel primo trimestre di gravidanza, mentre il rischio di danno fetale generalmente diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale. Il virus infetta la placenta aumentando il rischio di natimortalità, talvolta anche senza evidenza di diffusione al feto.<sup>155</sup> Con lo sviluppo e diffusione del vaccino anti-rosolia l'infezione congenita è diventata sempre più rara nei Paesi sviluppati e gioca un ruolo sempre minore come causa di morte fetale. Il suo ruolo nei Paesi in via di sviluppo rimane invece sconosciuto.<sup>156</sup>

#### Parotite e morbillo

Per parotite e morbillo il vaccino obbligatorio nei Paesi sviluppati fa sì che non siano registrati casi di morte fetale associati a queste infezioni; da uno studio del 1988 eseguito in Guinea Bissau risulta che il tasso di natimortalità aumenta da 4 a 9 volte se la madre contrae il morbillo durante la gravidanza.<sup>157</sup>

#### Enterovirus

La famiglia degli enterovirus comprende Enterovirus, Echovirus, Coxsackie virus e Poliovirus. Tutti possono attraversare la placenta e causare morte fetale. Un case report<sup>158</sup> descrive il caso di una donna che ha contratto meningite da Coxsackie virus A9 a 33 settimane di gestazione e 2 settimane dopo ha partorito un feto nato morto la cui placenta mostra depositi di fibrina perivillosa, necrosi villosa, infiltrazione di cellule infiammatorie e isolamento del virus. In un altro case report, Coxsackie virus B3 è stato associato a pancardite calcifica e idrope fetale.<sup>159</sup> In uno studio svedese il 52% di 21 donne con morte fetale endouterina è risultato positivo al Coxsackie virus B, mentre la positività fra i controlli era del 22%.<sup>160</sup> In uno studio ese-

guito in Louisiana sono stati documentati 3 casi di nati morti con infezione miocardica intra-uterina da Coxsackie B. Anche Echovirus ed Enterovirus sono stati isolati da materiale autoptico in cui l'apparente causa di morte fetale risulta un'infezione virale. Tuttavia, alcuni di questi casi sembrano determinati dall'interazione fra malattia materna e disidratazione.<sup>162-165</sup>

Prima che la poliomielite fosse eradicata dagli Stati Uniti, occasionalmente sono stati rilevati casi di morte fetale associata a infezione materna.<sup>5</sup>

### Cytomegalovirus

Il Cytomegalovirus, membro della famiglia degli Herpesvirus, è la più comune infezione virale genitale.<sup>166-168</sup>

Negli Stati Uniti circa l'1% delle donne gravide contrae infezione primaria da CMV durante la gravidanza. Il più alto tasso di trasmissione fetale e gli esiti più severi si verificano in caso di infezione primaria, probabilmente a causa della mancanza di immunità. In molte donne l'infezione da CMV è cronica. Tuttavia nonostante la presenza di anticorpi materni il feto può correre qualche rischio.

Il CMV colpisce lo 0,2-4,0% dei nati negli Stati Uniti e circa l'11% di questi sono severamente infetti, con possibile polmonite o scompenso multiorgano. Il danno al sistema nervoso centrale può anche determinare grave morbosità neurologica o morte. L'interessamento placentare è ampiamente documentato.<sup>169</sup>

La maggior parte degli studi prospettici non cita la natimortalità come esito associato a infezione da CMV, anche se case report evidenziano invece tale associazione.<sup>170</sup> In uno studio prospettico<sup>171</sup> di più di 10.000 donne è stato osservato un aumentato rischio di perdita fetale in associazione a infezione precoce da CMV, anche se il meccanismo con cui tale evento si verifica rimane ancora poco chiaro.

### Herpes hominis virus tipo 2

La comune infezione materna da Herpes hominis virus tipo 2 del tratto genitale è stata raramente evidenziata come causa di natimortalità.<sup>150</sup> La debole associazione si spiega col fatto che il virus raramente causa infezione endouterina e le infezioni neonatali sono contratte durante il passaggio fetale attraverso il canale del parto.

### Vaiolo

Anche se scomparso clinicamente da più di un quarto di secolo, come evidenziano Berrschke e Robb,<sup>150</sup> il vaiolo, prima di essere eradicato, causava spesso danni fetali evidenziati all'autopsia come vaste aree necrotiche e diffusi danni placentari.

### HIV

Il virus da immunodeficienza umana può attraversare la placenta e infettare il feto prima del parto. Il virus è stato isolato anche da tessuto abortivo. Nonostante la maggior parte degli studi non evidenzi legame fra infezione materna da HIV e morte fetale, in uno studio più ampio donne HIV sieropositive si sono dimostrate statisticamente più predisposte a sviluppare MEF.<sup>172</sup> Tuttavia, considerando che donne HIV positive tendono ad avere altri fattori di rischio per natimortalità e che l'HIV generalmente non causa danni placentari o fetali in utero, non è verosimile che l'HIV sia la causa di morte fetale, tranne in quei casi in cui la madre ha una severa patologia sistemica derivante da HIV.

Anche il virus della corionmeningite linfocitica è stato coinvolto come causa di morte endouterina.<sup>173</sup>

## Infezioni batteriche

Una revisione della letteratura evidenzia l'associazione tra un'ampia varietà di batteri che infettano la placenta, le membrane o il feto stesso e un aumentato rischio di natimortalità. Si possono distinguere le infezioni batteriche in *ascendenti* (dalla vagina raggiungono il compartimento fetale attraverso la cervice) ed *ematogene* (raggiungono il compartimento fetale per via ematogena attraverso la placenta).

Infezioni batteriche trasmesse per via ascendente

I tipi di patogeni che dalla vagina raggiungono l'utero e il meccanismo con cui causano MEF sono gli stessi nel tempo e nelle diverse aree geografiche. La quota di gravidanze in cui si verifica infezione batterica intrauterina varia a seconda delle aree geografiche e dell'età gestazionale all'interno di una stessa popolazione.<sup>81 88 93</sup>

I patogeni probabilmente salgono dalla vagina all'utero nella fase precoce della gravidanza, anche se alcuni risiedono nell'utero già prima della gravidanza. Essi possono raggiungere il liquido amniotico sia attraverso membrane corio-deciduali integre, sia dopo la rottura delle membrane.

La più frequente via di trasmissione è il polmone fetale, probabilmente per inalazione di liquido amniotico contaminato; a sostegno di questa ipotesi è l'elevata frequenza di polmonite quale riscontro autoptico per molte MEF da infezione batterica.<sup>88</sup>

Negli ultimi cinquant'anni numerosi autori hanno correlato l'infezione batterica del liquido amniotico alla morte fetale.<sup>174-184</sup>

Dall'analisi della letteratura risulta che donne, con o senza vaginosi batterica, possono sviluppare infezione batterica ascendente, solitamente prima della rottura delle membrane causando infezione deciduale e corionamniotica, e risposta infiammatoria. Nel 50% dei casi circa l'infezione è limitata al corionamnios, ma in molti altri casi sembra che i batteri attraversino le membrane e infettino il liquido amniotico e solo occasionalmente raggiungano direttamente il feto.

Gli organismi coinvolti nella maggior parte dei casi sono *Urea urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, e secondariamente anche *Bacteriodes*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e vari tipi di *enterococchi*. Nella maggior parte dei casi sono patogeni a bassa virulenza che sembra possano risiedere in utero per settimane e mesi prima di indurre il parto pretermine. Una volta iniziato il travaglio di parto, la maggior parte delle donne non manifesta i classici segni di infezione come febbre, brividi e leucocitosi,<sup>185</sup> sintomi più frequenti sono invece contrazioni ed eventualmente anche rottura di membrane. Solo occasionalmente organismi più virulenti seguono lo stesso percorso e infettano la cavità uterina prima della rottura delle membrane.<sup>130 169-180 186-192</sup>

Patogeni come *streptococco di gruppo B (SGB)*, *E. coli*, *Klebsiella* e anche *stafilococchi* possono attraversare membrane fetali integre e infettare liquido amniotico. In questi casi la risposta infiammatoria sembra verificarsi molto più rapidamente e severamente con conseguente travaglio nel giro di ore o giorni.

Sia che l'infezione del liquido amniotico si verifichi a membrane integre che rotte, i patogeni vengono aspirati, circolano nel polmone fetale e possono causare severa infezione. Se il feto nasce vivo o morto con polmonite congenita dipende da diversi fattori come l'intervallo di tempo fra infezione e parto. Romero et al.<sup>193 194</sup> evidenziano che un'infezione fetale gene-

ralmente induce risposta infiammatoria e parto pretermine; se il feto non è in grado di attivare una risposta infiammatoria che conduca al parto o alla rottura delle membrane, l'esito sarà molto probabilmente una MEF.

L'infezione del liquido amniotico è stata descritta nella maggior parte dei casi come causa di parto pretermine e, meno frequentemente, di morte fetale.<sup>93</sup> La frequenza di infezione del liquido amniotico varia a seconda dell'età gestazionale:<sup>88 93 195</sup> parti prima delle 28 settimane di e.g. sembrano essere fortemente associati con infezione del liquido amniotico, mentre parti pretermine tardivi e a termine sono meno spesso associati a tale evenienza.<sup>83 190</sup> Ne deriva quindi che la variabilità osservata nell'incidenza di questa condizione, in diverse popolazioni, dipende dal fatto che siano considerati casi di MEF a partire dalle 20 settimane di e.g., piuttosto che dalle 28 o addirittura solo nei nati morti a termine.

L'evidenza che l'infezione del liquido amniotico possa essere causa di natimortalità deriva da diversi tipi di studi. Il primo studio consiste nel confrontare le caratteristiche istologiche placentari di nati morti con quelle di gruppi di controllo; in tutti gli studi la frequenza di corionamniosite nel gruppo dei nati morti è molte volte maggiore che non nei controlli.<sup>97 99 107</sup> Più è tassativa l'evidenza istologica richiesta per l'infezione, maggiore sarà la possibilità che questo reperto sia presente nei nati morti rispetto al gruppo di controllo: dunque la presenza di funisite o infiammazione del disco corionico è spesso maggiore fra i nati morti rispetto al gruppo di controllo.

Di ancora maggiore significato è il reperto dei patogeni negli organi interni al momento dell'autopsia, in associazione all'evidenza istologica di infiammazione. Per esempio esiste una serie di studi su autopsie di nati morti che evidenzia come patogeni quali streptococchi di gruppo B, *E. coli*, Klebsiella e anche enterococchi possano essere isolati da sangue cardiaco fetale, fegato, polmone o cervello.<sup>174 176 179 187</sup> In uno studio effettuato in Lituania<sup>179</sup> è stata evidenziata batteriemia fetale nel 36% delle morti fetali e in nessun controllo, con più della metà dei casi causata da *E. coli*. Le placentate spesso all'esame istologico presentano segni di corionamniosite e vasculite. I patogeni repertati in organi interni sono molto più frequenti in MEF precoci che non tardive. Bergstrom et al. in una serie di studi<sup>130 174 176-178</sup> effettuati su popolazioni di Mozambico e Zimbabwe hanno repertato *E. coli* nel 25% dei campioni di sangue cardiaco prelevato da nati morti in Zimbabwe e, ripetutamente, anche in organi interni all'autopsia<sup>130</sup> (l'organo più colpito risulta il polmone). In uno studio effettuato in Etiopia, Tafari et al.<sup>176</sup> evidenziano che, nonostante l'*E. coli* e altri batteri siano i patogeni più spesso considerati responsabili di MEF, nell'8% delle morti perinatali (di cui la maggior parte MEF tardive) gli unici microrganismi identificati come possibili responsabili di polmonite congenita e morte sono micoplasmi T strains. Queste infezioni apparentemente si verificano a membrane integre.

Naeye et al.<sup>88</sup> hanno studiato i nati morti in Etiopia e confrontato i risultati con quelli del US Collaborative Study. Nel 1977 hanno evidenziato che il meccanismo di infezione risultava essere lo stesso nelle diverse aree geografiche e la frequenza di natimortalità associata a infezione molto maggiore in Etiopia piuttosto che negli Stati Uniti, pur essendo simile il tasso di infezione precoce in gravidanza. Gli autori hanno dedotto che la differenza fosse correlata sia al carico di esposizione ai patogeni, molto maggiore in Africa, sia a una ridotta risposta immune, correlata alla malnutrizione nelle popolazioni africane. Sulla base delle osservazioni istologiche provenienti dall'Etiopia, Naeye et al. hanno concluso che circa il 15% delle gravidanze etiopi era associato a infezione del liquido amniotico.

Nei Paesi sviluppati il tasso di infezione batterica del liquido amniotico è assai inferiore a quello rilevato nei Paesi in via di sviluppo, ma gioca comunque un ruolo importante nella natimortalità. In una revisione di tutti i casi di morte fetale verificatisi a Stoccolma negli anni 1998-99 si è stimato che le infezioni abbiano causato morte fetale nel 24% dei casi.<sup>196</sup> In un altro stu-

dio proveniente da Lund (Svezia), il 21% delle morti fetali è causato da infezione per lo più di origine batterica. Gli autori evidenziano che *E. coli*, SGB ed enterococchi sono i patogeni più spesso reperiti negli organi interni all'autopsia. Bergstrom<sup>197</sup> ha evidenziato che nell'US Collaborative Perinatal Study l'infezione del liquido amniotico era il fattore eziologico più importante nelle morti perinatali.

Fra tutte le infezioni batteriche associate a morte fetale, speciale attenzione deve essere data allo *streptococco di gruppo B*.<sup>181-186</sup> In uno studio, nel 9,3% dei nati morti si evidenzia SGB dalla coltura di tessuti interni.<sup>184</sup> In un altro studio il 45% delle MEF nel secondo trimestre risulta associato a infezione da SGB<sup>185</sup> e si manifesta principalmente con polmonite congenita. Overbach et al.<sup>198</sup> hanno evidenziato come l'infezione da SGB, a differenza di molte altre infezioni endouterine, possa non implicare infiammazione delle membrane fetali. Essi suggeriscono che quando i patogeni penetrano l'utero dopo la rottura delle membrane, la replicazione rapida dei batteri si verifica nel liquido amniotico e nel feto con minima infezione delle membrane. Christensen et al.<sup>191</sup> evidenziano che la mortalità fetale associata con infezione da SGB spesso si verifica talmente rapidamente da indurre solo una minima risposta infiammatoria fetale. Negli USA si rileva un decremento dei casi di morte fetale associati a infezione da SGB, attribuito all'introduzione di una politica di screening. In Svezia, dove non vengono effettuati test di screening, SGB è il più comune batterio associato a natimortalità.<sup>191</sup> Nei Paesi in via di sviluppo SGB è riscontrato frequentemente in donne gravide e neonati ma sembra che sia meno determinante nel causare MEF rispetto a *E. coli* o ad altri batteri gram-negativi.

Altri due patogeni da menzionare sono *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea* che, pur essendo fra i patogeni più frequentemente implicati in infezioni sessualmente trasmesse, non sembrano essere un'importante causa di natimortalità.<sup>199-202</sup> Alcuni case report segnalano la presenza di entrambi i microrganismi in autopsie di nati morti.<sup>196-197</sup> La ragione del loro scarso coinvolgimento in tema di natimortalità può essere correlata al fatto che, a differenza di molti altri batteri come *U. urealyticum* o SGB, durante la gravidanza non sono soliti ascendere dalla vagina all'utero né risultano associati a parto pretermine. Secondo Galask et al.<sup>203</sup> la ragione per cui *N. gonorrhoea* non è in grado di ascendere verso l'utero durante la gravidanza è correlata alla sua incapacità di fissarsi alle membrane fetali.

#### Infezioni batteriche trasmesse per via ematogena

I batteri possono raggiungere il feto anche attraverso la placenta. Quando questo accade si possono evidenziare segni di infezione placentare quali risposta infiammatoria leucocitaria, microascessi e zone infartuali.

Gli organismi generalmente raggiungono il feto attraverso la vena ombelicale e per questa ragione l'organo più colpito risulta essere il fegato fetale, anche se altri organi, ad esempio il cervello, vengono ugualmente coinvolti.

La *Listeria monocytogenes* è un esempio eccellente di infezione trasmessa per via ematogena che può causare morte fetale.<sup>204-207</sup> Questa infezione è acquisita dalla madre, solitamente attraverso il tratto gastrointestinale mangiando cibo contaminato. I patogeni raggiungono la placenta causando necrosi dei villi e microascessi. In alcuni casi i patogeni sono trasmessi al feto e la morte fetale è attribuita sia alla disfunzione placentare, spesso associata a restrizione di crescita, sia all'infezione diretta del feto.

Più raramente infezioni batteriche del fegato fetale sono risultate associate a *tularemia*, *antrace*, *febbre tifoide* e *brucellosi*. Altri microrganismi implicati nella MEF con trasmissione transplacentare comprendono batteri delle piante come *Agrobacterium radiobacter*,<sup>208</sup> *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Candida albicans*<sup>209</sup> e Clostridi.<sup>150</sup>

In relazione al potenziale meccanismo di MEF associata a infezione risultano predominanti le infezioni del liquido amniotico in cui il patogeno attacca il feto direttamente causando polmonite e sepsi, anche se è evidente che molte delle MEF più precoci si verificano senza che il microrganismo raggiunga il feto. D'altra parte, le infezioni batteriche causano morte fetale più spesso inducendo parto pretermine e probabilmente sanguinamento intrauterino.<sup>93 186</sup> Il danno placentare, incluso quello trombotico che deriva dall'infezione, a sua volta determina una minore ossigenazione che contribuisce alla morte fetale.<sup>210</sup>

### Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con malattie infettive

Data la bassa incidenza di natimortalità associata a infezione, nei Paesi sviluppati ridurre ulteriormente questa componente potrebbe essere difficile. Anche se sono stati realizzati vaccini contro alcuni virus implicati nella natimortalità (Parvovirus, Coxsackie A e B), questo influisce solo in minima parte sul tasso di natimortalità.

Le MEF associate a toxoplasmosi si verificano così raramente che un'educazione sanitaria rivolta all'introduzione di norme igieniche ha probabilmente un minimo impatto sulla natimortalità. Una maggiore attenzione alla prevenzione della malattia di Lyme potrebbe servire a ridurre le poche morti fetali associate a questa condizione.

Maggiori risultati potrebbero essere ottenuti nel caso di morte fetale associata a infezione batterica intramniotica. Un'appropriata organizzazione dello screening per SGB potrebbe comportare una riduzione della mortalità perinatale. È tuttavia necessario segnalare che la profilassi antibiotica contro SGB potrebbe essere associata a un aumento di infezioni fetali da gram-negativi e soprattutto da *E. coli*.<sup>211</sup>

---

#### Elementi per l'audit clinico delle malattie infettive

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di infezione materna e nato morto è opportuno:

- in tutti i casi di nato morto:
  - valutare completezza dati anamnestici sullo stato immunitario della donna (compresi i controlli da effettuarsi in gravidanza) rispetto a rosolia, sifilide, toxoplasmosi, herpes
  - se donna immigrata proveniente da aree geografiche endemiche per malattie infettive, prendere in considerazione anche: malaria, febbre ricorrente africana
  - registrare eventuali vaccinazioni effettuate (rosolia, varicella, morbillo)
  - controllare esito screening batteriuria asintomatica e SGB
  - indagare presenza di sintomatologia in gravidanza riferibile a malattia infettiva
  - accertare esistenza di pPROM e sue caratteristiche (durata, segni laboratoristici di infezione)
  - prescrivere valutazione sierologia Cytomegalovirus e Parvovirus B19
  - effettuare coltura tampone vagino-rettale per SGB
  - colture microbiologiche placenta
  - valutare l'esito dell'autopsia e dell'esame istologico della placenta
- se vi sono rottura prematura delle membrane (pPROM), segni placentari o fetali suggestivi di infezione (vedi capitolo 4):
  - oltre agli accertamenti sopra riportati effettuare coltura per: *U. urealyticum*, *E. coli*, *Mycoplasma hominis*, *Klebsiella*, *Listeria vonocytogenes*

##### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul basso rischio di ricorrenza e garantire l'esecuzione di eventuali vaccinazioni non precedentemente effettuate

---

I programmi di screening delle infezioni sessualmente trasmesse, incluse sifilide, chlamydia e gonorrea, possono risultare efficaci nel ridurre il rischio di morte fetale (oltre che di esiti neonatali).

Nonostante sia basso il rischio di morte fetale associata a infezione ascendente, dopo rottura prematura di membrane (PROM), gli attuali protocolli terapeutici, riducendo la frequenza di corionamniosite, possono determinare una riduzione della mortalità perinatale. Rimane incerto se il trattamento per vaginosi batterica riduca il tasso di natimortalità.

Nei Paesi in via di sviluppo il carico di patologia infettiva durante la gravidanza è estremamente elevato e altrettanto alto è il tasso di natimortalità associata a infezione.<sup>212</sup> In questi Paesi i programmi di screening per la sifilide e per altre malattie sessualmente trasmesse potrebbero determinare un importante impatto sul numero di nati morti.

Quindi, riassumendo, nei Paesi sviluppati le cause infettive più frequentemente implicate nelle MEF sono le infezioni batteriche ascendenti, mentre nei Paesi in via di sviluppo sono infezioni da *T. pallidum*, malaria e comuni patogeni vaginali.

## *Inserzioni anomale della placenta\**

### **Placenta praevia**

Una placenta praevia complica lo 0,4-0,8% delle gravidanze, sebbene uno studio recente condotto in Finlandia su una popolazione non selezionata riporti un'incidenza dello 0,16%.<sup>213</sup>

L'eziologia è sconosciuta, ma sono state individuate numerose associazioni con diversi fattori quali l'età materna avanzata, la parità e i precedenti tagli cesarei.

Un precedente taglio cesareo aumenta il rischio di placenta praevia dello 0,65%, due incrementano il rischio dell'1,5% e tre del 10%. Altri fattori di rischio sono rappresentati da: fumo di sigaretta e abuso di droghe (in particolare cocaina); precedente aborto, spontaneo o indotto; precedente placenta praevia.

Il rischio di ricorrenza dopo una precedente gravidanza complicata da placenta praevia è del 4-8%; l'associazione con l'aborto aumenta con l'aumentare del numero di aborti.

L'ecografia transvaginale consente una diagnosi precisa dell'inserzione placentare rispetto all'orifizio uterino interno: una distanza maggiore di 2 cm del margine inferiore della placenta dall'orifizio uterino consente di escludere una placenta praevia; in questi casi il parto vaginale rappresenta un'opzione sicura; quando la distanza è uguale o inferiore a 2 cm, in un'ecografia eseguita nel terzo trimestre di gravidanza, è indicata l'esecuzione del taglio cesareo. Il riscontro di un'inserzione placentare «bassa» o di una placenta praevia nel secondo trimestre di gravidanza è piuttosto comune, ma solo una minima quota, e precisamente l'1-5% di questi casi, persisterà nel terzo trimestre.<sup>214</sup>

*I rischi fetali* in caso di placenta praevia includono:

- la prematurità;
- il ritardo di crescita intrauterino, che complica fino al 15% dei casi e la cui incidenza è più alta nelle pazienti con episodi multipli di emorragia prima del parto;
- gli accidenti funicolari come prolasso e compressione del cordone ombelicale;
- le malformazioni congenite, per le quali è riportata una frequenza doppia nelle pazienti con

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Nicola Rizzo e Giuliana Simonazzi.

placenta praevia, con particolare riferimento a quelle del sistema nervoso centrale e cardiocircolatorio;

- l'anemia fetale da ridotto apporto di ossigeno nei casi di anemia materna severa;
- la morte intrauterina, in caso, ad esempio, di rottura di vasa praevia o shock ipovolemico materno.

Inoltre, è stata riportata una correlazione tra placenta praevia e rischio aumentato di morte improvvisa neonatale (rischio relativo 2,1),<sup>215</sup> ipotizzando che la compromissione della crescita fetale, dovuta alla anomala placentazione, possa predisporre alla morte in età infantile.<sup>216</sup>

La *mortalità perinatale* nei casi di placenta praevia è direttamente correlata all'età gestazionale al momento del parto ed è calata in anni recenti da 120 per 1.000 a 40-80 per 1.000, come risultato del management conservativo e del miglioramento delle cure neonatali. Lo scopo del management conservativo è quello di consentire il raggiungimento della maturità polmonare fetale, minimizzando nel contempo i rischi materni e fetali. Alla base di questo approccio c'è l'osservazione che la maggior parte degli episodi emorragici è di entità modesta e tende ad autolimitarsi, in assenza di traumi (ad esempio, esplorazioni vaginali) o travaglio di parto.

Uno degli aspetti controversi riguarda l'opportunità di seguire la paziente con placenta praevia in regime ospedaliero o, piuttosto, ambulatorialmente. Alcuni autori non riportano differenze in termini di mortalità perinatale e materna tra le pazienti dimesse e quelle ricoverate in ospedale, mentre altri hanno segnalato una riduzione della mortalità e morbosità neonatale, e dei relativi costi, se la paziente viene ricoverata fino al momento del parto.

Uno dei problemi principali quando si mette in atto un approccio conservativo nei casi di placenta praevia è rappresentato dall'insorgenza di un travaglio di parto pretermine; infatti, il 40% delle pazienti con placenta praevia presenta una rottura delle membrane o un travaglio spontaneo che esitano in un parto prima della 37<sup>a</sup> settimana. L'emorragia antepartum rappresenta una controindicazione relativa alla tocolisi. Infatti, in presenza di sanguinamento vaginale e contrazioni uterine non si può escludere un distacco di placenta che, peraltro, può coesistere con la placenta praevia nel 10% dei casi.

La mortalità perinatale è anche direttamente correlata alla quota totale di sangue perso antepartum; lo scopo della trasfusione è quello di mantenere un'emoglobina di almeno 10 g/dl o un ematocrito del 30%, per ottimizzare l'apporto di ossigeno al feto e proteggere la madre dall'anemia.

Nonostante l'approccio conservativo, il 20% delle donne con placenta praevia partorisce prima di 32 settimane; questi casi sono responsabili del 70% delle morti perinatali. In questo gruppo la morbosità e la mortalità neonatali sono ridotte dalla somministrazione di corticosteroidi.

### Placenta accreta

La placenta accreta è una delle complicanze più gravi della placenta praevia. Quando l'invasione da parte del trofoblasto si estende nel miometrio si parla di placenta increta; l'invasione placentare oltre la sierosa dell'utero che può coinvolgere la vescica o altri organi o vasi pelvici è definita placenta percreta. La placenta accreta si associa con l'età materna avanzata e la parità, ma l'associazione più forte è con la placenta praevia e un pregresso intervento chirurgico sull'utero.

In una paziente con placenta praevia il rischio di accreta è del 10-25% in caso di precedente taglio cesareo e supera il 50% nelle donne con due o più tagli cesarei.<sup>217</sup>

La diagnosi di placenta accreta è posta generalmente al momento del parto; tuttavia l'invasione placentare del miometrio può essere dimostrata con l'ecografia addominale o transvaginale in epoca prenatale, nella popolazione ad alto rischio. La risonanza magnetica è stata proposta per confermare il sospetto di accreta e definire meglio la presenza o l'estensione dell'invasione placentare; questa indagine si rivela particolarmente utile in presenza di una placenta posteriore e per la valutazione dello spessore miometriale, dei parametri e del coinvolgimento della vescica.<sup>218</sup>

I recenti progressi nel campo della biologia molecolare potrebbero consentire l'identificazione prenatale della placenta accreta mediante lo studio nel sangue materno di DNA fetale libero e RNA messaggeri di origine placentare, le cui concentrazioni potrebbero essere dosate per la diagnosi di anomalie dell'impianto placentare nelle pazienti a rischio e per il monitoraggio nei casi in cui venga attuato un trattamento conservativo che prevede di lasciare la placenta in utero, al momento del taglio cesareo.<sup>219</sup>

Prevenzione della natimortalità in donne con placenta praevia o accreta

Per ridurre la natimortalità nelle donne con placenta praevia/accreta può essere utile analizzare i fattori di rischio associati a tale condizione (età materna avanzata, parità, precedenti tagli cesarei, fumo di sigaretta, abuso di droghe, precedente aborto, precedente placenta praevia) onde valutare eventuali interventi di prevenzione.

È evidente come alcuni di questi fattori non siano sensibili a una politica di prevenzione; per altri invece un piano di prevenzione passa, ad esempio, attraverso la messa a punto di programmi di riduzione del tasso di tagli cesarei; per tutti, comunque, la ricerca e identificazione di una condizione di rischio, almeno dal punto di vista teorico, può costituire un elemento di sospetto tale da consentire di approntare un adeguato controllo e trattamento nel corso della gravidanza.

Assieme a un piano di sorveglianza personalizzato materno-fetale, gli interventi che possono essere messi in atto per ridurre la morbosità e la mortalità neonatali comprendono: la somministrazione di corticosteroidi prima di 34 settimane; la terapia trasfusionale nei casi di anemia materna severa, per ottimizzare l'apporto di ossigeno al feto e prevenire la morte intrauterina da shock ipovolemico materno; l'attenta sorveglianza delle gravidanze in cui è presente un ritardo intrauterino della crescita fetale.

### Vasa praevia

I *vasa praevia* sono poco frequenti (1 caso ogni 3.000 parti), ma rappresentano una delle condizioni più a rischio di morte fetale. Ne esistono due varianti: la prima è la conseguenza di un'inserzione velamentosa del cordone ombelicale a livello del segmento uterino inferiore; nella seconda, i vasi del cordone decorrono tra i lobi di una placenta bilobata o succenturiata, al davanti della parte presentata e, spesso, dell'orifizio uterino interno.<sup>220</sup> La rottura delle membrane, spontanea o provocata, conduce a una rapida emorragia fetale, con morte in almeno il 75% dei casi. La mortalità perinatale può anche essere conseguente alla compressione dei vasi dalla parte presentata e all'estrema compromissione della circolazione placentare.

La prevenzione della mortalità perinatale potrebbe dipendere dalla diagnosi prenatale della condizione, con conseguente taglio cesareo prima che avvenga la rottura delle membrane. È tuttavia raro che la diagnosi di *vasa praevia* venga posta prima del parto; nella maggior parte dei casi viene eseguito un taglio cesareo in emergenza sulla base di decelerazioni variabili severe, dovute a compressione del cordone ombelicale o ad emorragia fetale acuta, che spesso vengono erroneamente interpretati come segni di un distacco di placenta.<sup>221</sup>

La diagnosi prenatale ecografica di *vasa praevia* è stata descritta per la prima volta nel 1987;<sup>222</sup> in seguito, diverse segnalazioni, rappresentate peraltro da serie di casi piuttosto esigue, hanno suggerito un possibile miglioramento degli esiti perinatali, legato alla capacità del color Doppler di identificare tale condizione in epoca prenatale. Dai risultati di un recente studio di Oyelese<sup>223</sup> che ha preso in considerazione l'impatto della diagnosi prenatale di *vasa praevia* sugli esiti perinatali emerge che, quando la diagnosi viene posta in epoca prenatale, più del 96% dei feti sopravvive, in caso contrario più della metà di tutti i feti/neonati muore. Inoltre, in assenza di una diagnosi prenatale, l'indice di Apgar a 1 e 5 minuti dei feti sopravvissuti è molto basso, in media 1 e 4 rispettivamente, e più della metà dei neonati necessita di trasfusioni di sangue. Nel medesimo studio oltre il 60% dei casi di *vasa praevia* è risultato associato al riscontro di una placenta praevia/bassa nel secondo trimestre di gravidanza, che nei due terzi dei casi si era risolta al momento del parto. Anche studi precedenti avevano suggerito che una placenta praevia/bassa nel secondo trimestre di gravidanza potesse rappresentare un fattore di rischio per *vasa praevia*, così come la presenza di una placenta bilobata o succenturiata. Nello studio di Oyelese, l'incidenza di tali anomalie placentari è risultata considerevolmente più alta (32,9%) di quella registrata nella popolazione generale (4-5%). Un altro fattore di rischio associato con i *vasa praevia*, anche se il dato è più incerto, sarebbe rappresentato dalla fecondazione in vitro.

#### Prevenzione della natimortalità in donne con *vasa praevia*

Le strategie per prevenire la mortalità perinatale nei casi in cui venga diagnosticata la presenza di *vasa praevia* comprendono il ricovero ospedaliero all'inizio del terzo trimestre di gravidanza che consentirebbe di intervenire con un cesareo in emergenza nell'eventualità di una rottura spontanea delle membrane o, in alternativa, un monitoraggio ambulatoriale che preveda misurazioni ripetute della lunghezza cervicale, ricovero in caso di contrazioni/spotting e taglio cesareo programmato alla 35<sup>a</sup> settimana. Nei casi di *vasa praevia* non diagnosticati in epoca prenatale, l'età gestazionale media al parto è più avanzata (38,2±2,1 settimane contro 34,9±2,5 settimane nello studio di Oyelese) e in questo gruppo la mortalità perinatale è del 56%. Pertanto, il parto a un'epoca gestazionale avanzata può annullare i benefici che derivano dall'identificare la condizione prima della nascita. I rischi modesti legati alla prematurità a 35 settimane sono controbilanciati dai rischi di un esito sfavorevole nel caso dovessero rompersi spontaneamente le membrane, soprattutto in ragione del fatto che circa l'8% delle pazienti ha una rottura delle membrane a termine, prima dell'insorgenza del travaglio. In ogni caso, in considerazione del rischio di parto pretermine, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per indurre la maturità polmonare fetale.

La mortalità perinatale da *vasa praevia* può essere ridotta; un esito favorevole è legato quasi esclusivamente alla possibilità di identificare la condizione in epoca prenatale e di eseguire un taglio cesareo, prima delle rotture delle membrane. Probabilmente il tentativo di identificare l'inserzione del cordone dovrebbe essere parte di un esame ecografico di routine che venga eseguito nel secondo trimestre di gravidanza. In ogni caso, rimane fondamentale il riconoscimento delle pazienti a rischio che sono soprattutto rappresentate da quelle nelle quali una ecografia di screening del secondo trimestre abbia evidenziato una placenta «bassa» o praevia o lobi placentari accessori, e forse da quelle nelle quali la gravidanza sia insorta tramite fecondazione in vitro. In queste pazienti è indicata una valutazione mediante ecografia transvaginale, con impiego del color Doppler, per lo studio della regione cervicale, nel caso in cui la presenza di *vasa praevia* non possa essere esclusa con l'approccio transaddominale.

## Restrizione della crescita fetale\*

### Introduzione

La crescita è un processo dinamico che consiste nell'aumento della massa corporea e delle dimensioni di un individuo, grazie all'incremento del numero (iperplasia) e della grandezza (ipertrofia) delle cellule e della matrice intracellulare.

Ogni feto è dotato di uno specifico potenziale di crescita determinato geneticamente; contribuiscono a questa determinazione il numero dei feti presenti in utero, il loro sesso e le caratteristiche staturale-ponderali dei genitori.

Durante il decorso fisiologico della gravidanza, i fattori ambientali che interagiscono col patrimonio genetico fetale concorrono a consentire la piena espressione delle potenzialità di accrescimento, dando uno sviluppo armonico e regolare.

Il processo di crescita fetale può essere suddiviso in tre periodi:<sup>224</sup>

- la prima fase avviene tra 4 e 20 settimane ed è caratterizzata da un proporzionale aumento di peso fetale, di contenuto di proteine e di DNA (fase di iperplasia cellulare);
- nella seconda fase (20-28 settimane) prosegue l'aumento di crescita in peso e proteine, ma si ha un rallentamento della produzione di DNA fetale (fase di iperplasia e concomitante ipertrofia);
- la terza fase, che ha inizio a 28 settimane, è caratterizzata dal continuo aumento di proteine e peso fetale senza l'aumento di contenuto di DNA (fase di ipertrofia).

Quando sono presenti fattori che influiscono negativamente sulla gravidanza, riducendo la completa attuazione del potenziale di accrescimento originale, si osserva una restrizione della crescita, con conseguenze diverse a seconda del momento in cui avviene l'insulto: un danno precoce comporta una riduzione dell'iperplasia cellulare fetale e generalmente produce una restrizione di crescita simmetrica; un insulto che avviene nel III trimestre invece incide principalmente sull'ipertrofia cellulare comportando una restrizione di crescita asimmetrica.

### Cenni storici e definizioni

Fino agli anni Sessanta veniva considerato «di basso peso» qualsiasi neonato con peso inferiore a 2.500 g, indipendentemente dall'epoca gestazionale al parto. Con questo criterio diagnostico venivano quindi considerati sovrapponibili il neonato da parto prematuro e il nato a termine con restrizione di crescita.

Nel 1963 fu introdotta la valutazione del peso alla nascita in relazione all'età gestazionale. Gruenwald<sup>225</sup> considerò «neonati piccoli per l'epoca gestazionale» i bambini il cui peso si discostasse di 2 deviazioni standard dal peso medio per l'età gestazionale. Nello stesso anno, fu elaborato il primo significativo lavoro a riguardo, effettuato da Lubchenco<sup>226</sup> che propose l'utilizzo dei *percentili*, identificando come «neonati piccoli per l'epoca» i bambini il cui peso alla nascita fosse inferiore al 10° percentile della popolazione normale.

Se consideriamo 100 neonati a una specifica epoca gestazionale, i bambini con un peso al 5° percentile rappresentano il 5% della popolazione, mentre il 95% dei neonati presenterà un peso superiore; il 50° percentile rappresenta la media, mentre il 90-95° percentile è considerato il limite superiore.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Laura Avagliano e Anna Locatelli.

Durante la vita intrauterina, la stima del peso fetale è calcolata, tramite complesse formule matematiche, a partire dai valori biometrici. Tale stima non rappresenta quindi un parametro preciso ed è gravata da un margine d'errore uguale o superiore al 10%. Al fine di limitare il margine di errore, negli ultimi anni<sup>227 228</sup> sono stati sperimentati dei modelli di calcolo che utilizzano l'ecografia tridimensionale per la valutazione biometrica e dei tessuti molli fetali (in quanto fondamentali nella determinazione ponderale). Tali valutazioni però non rientrano ancora nella pratica quotidiana, sia per il tipo di apparecchiatura richiesta, che per il training formativo necessario all'applicazione.

Nel corso degli anni è stato dimostrato<sup>229</sup> che le misurazioni biometriche fetali sono più precise e più accurate della stima algoritmica ponderale. La circonferenza addominale è stata quindi considerata il parametro migliore per l'identificazione dell'accrescimento in gravidanza.

Viene considerato «piccolo per l'epoca gestazionale» (in inglese, *small for gestational age*, SGA) il feto con circonferenza addominale inferiore al 10° percentile per l'epoca considerata o il neonato di peso inferiore al 10° percentile alla nascita. La scelta del 10° percentile è effettuata in base al parametro che fornisca il miglior compromesso tra sensibilità e specificità nell'identificazione del feto SGA, anche se gli esiti perinatali peggiori, in termini di morbosità e mortalità, si verificano nei casi inferiori al 5° o al 3° percentile.

La crescita è un processo evolutivo; la valutazione della sua espressione non può quindi limitarsi ad un singolo momento (che ci permette solo di individuare il feto SGA), ma richiede una serie di misurazioni eseguite nel tempo. Solo dopo queste valutazioni seriate si può identificare il feto con restrizione dell'accrescimento (in inglese, *fetal growth restriction*, FGR, o *intrauterine growth retardation*, IUGR) che manifesta, nel corso della gestazione, un rallentamento della crescita rispetto al suo potenziale originale.

Già dalla fine degli anni Ottanta<sup>230 231</sup> è nota la necessità di differenziare i concetti di SGA e FGR ed è assodato che i feti con restrizione di crescita possono sembrare adeguati per età gestazionale a un singolo controllo, e, d'altro canto, i feti piccoli per l'epoca possono non presentare restrizione di crescita.

#### Incidenza

È difficile stabilire l'esatta incidenza della restrizione di crescita fetale; in letteratura si possono infatti trovare valori estremamente differenti e difficilmente confrontabili per i seguenti motivi:

- problemi classificativi: le definizioni di «basso peso», «SGA» o «FGR» non vengono sempre usate correttamente e a volte le categorie vengono «mischiate» ottenendo delle popolazioni non omogenee;
- differenti criteri per identificare l'accrescimento (peso fetale, biometria della circonferenza addominale);
- differenti cut-off (10° percentile, 5° percentile, 3° percentile, < 1 deviazione standard, < 2 deviazioni standard, ecc.);
- differenti standard di normalità, con curve di crescita diverse per popolazioni diverse, correlate a situazioni geografiche, socioeconomiche ed etniche.

Si stima comunque dai dati ISTAT che in Italia il 7% delle gravidanze venga complicato da deficit della crescita fetale.

Il ridotto accrescimento è associato ad aumento di mortalità e morbosità perinatale:<sup>232 233</sup> lo studio svedese di Cnattigius<sup>234</sup> ha dimostrato che feti molto piccoli hanno un rischio di mor-

te intrauterina 10 volte superiore rispetto ai normali; nello studio di McIntire<sup>235</sup> emerge che il rischio 10 volte superiore riguarda anche la morte neonatale per bambini di peso inferiore al 3° percentile. Nel lavoro effettuato da Gardosi<sup>233</sup> sulla classificazione della morte endouterina fetale (MEF) emerge come la restrizione di crescita sia un importante fattore di rischio per MEF. Nella casistica dell'autore è infatti presente in una quota significativa della popolazione, permettendo di ipotizzare che rappresenti una «condizione rilevante per il decesso» nel 43% dei casi. A una conclusione simile giunge anche il lavoro di Froen,<sup>232</sup> nel quale il 52% dei feti morti in utero presentava una crescita ridotta.

## Le cause

Esistono numerose potenziali cause di restrizione dell'accrescimento che possiamo scostasticamente suddividere in tre categorie: fetali, materne e placentari. Le categorie non sono mutuamente esclusive e spesso restrizione di crescita e morte in utero hanno genesi multifattoriale.

### Cause fetali

Le *aneuploidie* sono presenti circa nel 5-20% dei feti con restrizione di crescita<sup>236-238</sup> e comportano generalmente una restrizione di crescita precoce e simmetrica (vedi capitolo 5 sulle anomalie congenite). È noto che i feti portatori di *anomalie cromosomiche* presentano un maggior tasso di morte in utero rispetto ai feti con cariotipo normale, sia per cause geneticamente determinate, sia per patologie placentari correlabili alla cromosomopatia; ad esempio, nei feti affetti da trisomia 21 la percentuale di perdita fetale tra 12 e 40 settimane è circa del 30%, mentre per feti con trisomia 13 o 18 la percentuale di perdita fetale tra 12 e 40 settimane è circa dell'80%.

È necessario ricordare che non solo le più frequenti anomalie numeriche del cariotipo (trisomia 21, trisomia 13, trisomia 18, monosomia X, triploidia) sono associate ad alterazioni della crescita, ma anche delezioni autosomiche (ad esempio, 4p-, 5p-, 18p-, 18q-, ecc.), cromosomi ad anello e duplicazioni parziali cromosomiche.

Un breve cenno in questo paragrafo meritano le *disomie uniparentali*.

Nelle disomie uniparentali, una coppia di cromosomi omologhi deriva da un solo genitore anziché da entrambi. L'espressione genetica di un allele sembra dipendere dalla sua derivazione parentale (imprinting genomico); il corretto bilancio tra geni imprinted materni e paterni regola l'impianto placentare e la crescita fetale.<sup>239/240</sup> Per quanto riguarda la crescita, gli alleli paterni sembrano esprimere uno stimolo all'accrescimento, mentre quelli materni un'inibizione, controllando le richieste di nutrienti da parte del feto. Uno squilibrio nel bilancio dell'espressione paterno-materna potrebbe essere alla base di alterazioni della crescita fetale, come proposto da Moore<sup>241</sup> con l'ipotesi di «conflitto genetico». Nel caso delle disomie uniparentali, ad esempio, questo bilancio risulta squilibrato, essendo il contributo genetico derivante da un solo genitore; ne consegue una crescita eccessiva o ridotta in base alla provenienza genitoriale dell'allele. Sono state associate a restrizione di crescita la disomia materna dei cromosomi 6, 7, 14, 15 e 20. Ancora controverse a riguardo risultano le disomie dei cromosomi 2, 4 e 16.

La restrizione di crescita associata ad anomalie del cariotipo può dipendere non solo da aneuploidie fetali, ma anche da alterazioni placentari. L'esame dei villi coriali eseguito nel primo trimestre può rilevare in circa l'1-2% dei casi condizioni di «mosaicismo intraplacentare» in cui linee cellulari normali si associano a linee con cariotipo alterato. Quando il cariotipo fetale risulta normale e quello placentare risulta aneuploidie, si è in presenza di una situazione definita «mosaicismo confinato alla placenta». Nella maggior parte di queste evenienze la gra-

vidanza ha un decorso non complicato; in una piccola percentuale dei casi, invece, si possono presentare complicazioni come aborto spontaneo o difetto di crescita. Un esempio di aneuploidia placentare che spesso si associa a FGR è il mosaicismo con trisomia 16.

Le *infezioni* rappresentano il 2-15% delle cause di morte intrauterina nei Paesi sviluppati mentre raggiungono percentuali più elevate nei Paesi in via di sviluppo.<sup>242,243</sup> La frequenza di morte fetale è influenzata oltre che dal tipo di agente patogeno, dall'epoca gestazionale di contrazione dell'infezione. La morte avviene a causa della tossicità e del danno sistemico fetale provocato dall'infezione. È da sottolineare che il decesso può essere conseguenza delle alterazioni flogistiche attivate a livello della placenta o nel liquido amniotico dall'infezione materna, senza che vi sia un'infezione fetale diretta.

Una sierologia materna positiva per un agente patogeno non può essere di per sé considerata la causa di decesso se non si riscontrano evidenze di infezione/inflammation endoamniotica. L'infezione materna può infatti essere una associazione casuale o una concausa nel processo che ha portato alla perdita fetale; d'altra parte, la presenza di segni fetoplacentari di flogosi può rappresentare, a volte, l'unico marcatore di avvenuta infezione, data la paucisintomaticità materna per molti agenti patogeni e la bassa sensibilità di alcuni test sierologici eseguiti a posteriori.

Le infezioni che maggiormente si associano a restrizione di crescita possono essere virali (rosolia, infezione da citomegalovirus, herpes, HIV), protozoariche (toxoplasmosi, malaria, malattia di Chagas, causata da *Trypanosoma cruzi*), da spirochete (sifilide) e batteriche (listeriosi, tubercolosi). Per la trattazione delle singole infezioni si rimanda alla sezione di questo capitolo sulle infezioni in gravidanza.

Le *gravidanze gemellari* possono essere complicate da restrizione di crescita di almeno un feto nel 15-30% dei casi.<sup>239</sup> Per una corretta gestione della gravidanza è sempre di fondamentale importanza identificare la corionicità. A parte la predisposizione dell'utero umano a essere sufficiente a un singolo feto, la restrizione di crescita può avere un'eziopatogenesi diversa a seconda della corialità: nella gravidanza monocoriale possono influire la maggior incidenza di inserzioni anomale del funicolo, la diversa e squilibrata distribuzione della massa parenchimale placentare tra i due gemelli e la trasfusione fetofetale. Nelle gravidanze bicoriali, i gemelli hanno diverso patrimonio genetico e possono presentare un differente potenziale di crescita, inoltre le caratteristiche dell'accrescimento possono dipendere dalla diversa sede dell'impianto placentare. Sia nelle gravidanze monocoriali che in quelle bicoriali, la restrizione di crescita può interessare uno solo o entrambi i feti. Quando la discrepanza di crescita tra i due gemelli supera il 20%, si ha un rischio aumentato di mortalità perinatale per il gemello più piccolo. Se il decesso avviene in utero e la gravidanza è monocoriale, si ha un consistente rischio di danno neurologico del co-gemello sopravvissuto.

Le gravidanze gemellari possiedono un andamento dell'accrescimento sovrapponibile alla gravidanza singola fino alla 32ª settimana, mentre successivamente è discusso l'utilizzo di curve di accrescimento specifiche per i gemelli, che spesso presentano una crescita inferiore.

#### Cause materne

È facilmente intuibile quanto lo stato di salute della madre possa influenzare lo sviluppo, la crescita e il benessere del feto. Numerose condizioni materne possono infatti associarsi a restrizione della crescita fetale. È noto, ad esempio, che la pre-eclampsia ha in comune con il ritardo di crescita il difetto di placentazione, il malfunzionamento placentare e le anomalie Doppler-velocimetriche. Restrizione di crescita e pre-eclampsia possono infatti essere le due facce di una stessa medaglia costituita dalla patologia placentare. Le problematiche ipertensive pos-

sono essere correlate alla presenza di malattie autoimmuni o trombofilia. Il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi possono infatti associarsi a ipertensione, ma anche associarsi a iposviluppo fetale, indipendentemente dalle alterazioni pressorie.

Il difetto di crescita fetale può essere anche correlato a malattie materne che provochino un costante stato di ipo-ossigenazione, come patologie polmonari croniche (ad esempio, asma bronchiale, bronchiectasie), gravi cardiopatie o stati di anemia severa.

Il diabete pre-gestazionale può associarsi a restrizione di crescita, soprattutto se mal compensato e associato a nefropatie o patologie vascolari. In questi casi infatti, lo sviluppo e il funzionamento della placenta possono risultare danneggiati dalla patologia di base e compromettere il corretto accrescimento del feto.

Nelle donne nefropatiche, l'azione negativa sul feto può avvenire per squilibri metabolici materni da alterata funzionalità renale (aumento di metaboliti tossici circolanti a causa della ridotta filtrazione glomerulare materna, acidosi metabolica, anemizzazione) e per le complicanze che spesso insorgono a causa della nefropatia (ipertensione, pre-eclampsia).

L'habitus costituzionale (grave stato di malnutrizione, anoressia nervosa), le abitudini voluttuarie della madre e l'esposizione a teratogeni possono avere grande influenza sulla crescita fetale; vanno quindi sempre presi in considerazione il fumo,<sup>244</sup> l'abuso di alcolici e di sostanze stupefacenti<sup>245</sup> e l'utilizzo di farmaci.

La nicotina presente nel fumo di sigaretta, oltre ad aumentare la quota di carbossemoglobina nel sangue materno con conseguente ipo-ossigenazione fetale, agisce come sostanza vasoconstrictrice, provocando una riduzione del flusso nelle arterie utero-placentari, con ipoperfusione placentare e quindi iposviluppo.<sup>245</sup>

L'etanolo può rallentare la crescita del feto mediante un danno diretto sulle mitosi cellulari o indirettamente attraverso transitorie costrizioni del flusso ombelicale con conseguente ipossia.<sup>245</sup>

L'eroina, il metadone e la cocaina attraversano facilmente la barriera placentare e si accumulano nei tessuti fetali; l'assunzione di cocaina provoca ipertensione materna con riduzione del flusso ematico utero-placentare e feto-placentare. Ne può risultare uno stato di ipoperfusione e ipossia cronica alla base della ridotta crescita.<sup>245</sup>

I farmaci associati a restrizione di crescita sono gli anticonvulsivanti (trimetadione, fenitoina),<sup>246,247</sup> gli inibitori dell'acido folico<sup>248</sup> (metotrexate) e gli anticoagulanti orali<sup>249,250</sup> (warfarina).

Lavori recenti<sup>251</sup> sottolineano l'importanza dell'inquinamento ambientale, e la correlazione tra l'esposizione materna a gas ambientali<sup>252,253</sup> (biossido di zolfo, biossido nitrico, monossido di carbonio) o ad agenti tossici aerei e restrizione di crescita. Dopo il disastro del World Trade Center a New York, ad esempio, sono state studiate le gravidanze di donne nel raggio di un miglio dalle Torri Gemelle, entro un mese dall'11 settembre. In questa popolazione, esposta a particelle aeree di cemento polverizzato, fibre di vetro, asbesto, idrocarburi aromatici policiclici, diossina e altro, il tasso di bambini SGA è stato 2 volte superiore all'atteso.<sup>254,255</sup>

La crescita fetale può infine essere ostacolata meccanicamente da patologie materne che restringano lo spazio endouterino, come voluminosi miomi o malformazioni.

Per la trattazione delle singole malattie materne e dei fattori di rischio si rimanda ai capitoli 10 e 12.

### Cause placentari

La placentazione è un processo complesso che inizia con l'annidamento della blastocisti, continua con la crescita placentare fino alla 24<sup>a</sup> settimana circa e poi prosegue con la matu-

razione placentare, durante la quale si ottiene l'incremento della superficie di scambio tra madre e feto attraverso la formazione di villi sempre più specializzati e adatti a questo scopo.

La placenta non è un filtro passivo interposto tra madre e feto, ma è un organo funzionante, che contribuisce attivamente alla crescita fetale sia attraverso il trasferimento di gas e nutrienti che attraverso proprie funzioni metaboliche ed endocrine.<sup>256</sup> Sono infatti di fondamentale importanza, oltre ai vari sistemi di trasporto delle sostanze (diffusione semplice per i gas, diffusione facilitata per il glucosio, trasporto attivo contro gradiente per molti aminoacidi), la sintesi placentare ex novo di alcuni acidi grassi e i cicli interorgano tra placenta e feto fetale per la formazione di alcuni aminoacidi.

Tutte le fasi dello sviluppo placentare (impianto, crescita e maturazione) sono fondamentali perché la placenta possa arrivare a un adeguato funzionamento anatomico-metabolico, affinché la gravidanza possa decorrere in maniera fisiologica e il feto possa avere una crescita regolare.

Nella tabella 11.2 sono riassunte le principali alterazioni placentari associabili a restrizione di crescita intrauterina.

Nel I trimestre il trofoblasto invade i tessuti materni per consentire un adeguato impianto. In corrispondenza della sede di impianto placentare, le arterie spiraliformi uterine vengono profondamente modificate dall'invasione trofoblastica che, inizialmente, interessa il segmento intramucoso del vaso e poi si estende anche a quello intramiometriale. Grazie a questo processo, le pareti arteriose perdono la componente muscolo-elastica sostituita con materiale fibroide, infiltrato da elementi trofoblastici; ne risulta un vaso marcatamente dilatato che garantisce una bassa pressione endovascolare e un flusso ematico costante, abbondante, lento e laminare.

Dal momento dell'impianto fino alla fine del II trimestre, la placenta cresce in dimensioni e volume. Verso la fine del secondo trimestre, la placenta termina la sua fase di crescita rapida avendo quasi raggiunto le sue dimensioni definitive. In questo momento avviene l'«inversione di tendenza» tra la crescita del feto e quella della placenta: mentre la placenta presenterà un tasso di crescita lento e costante fino al termine, il feto (prima impegnato prevalentemente nello sviluppo degli organi e poco nella crescita) inizierà una fase di crescita esponenziale.

Tabella 11.2

**Anomalie placentari associate a ritardo di crescita intrauterino**

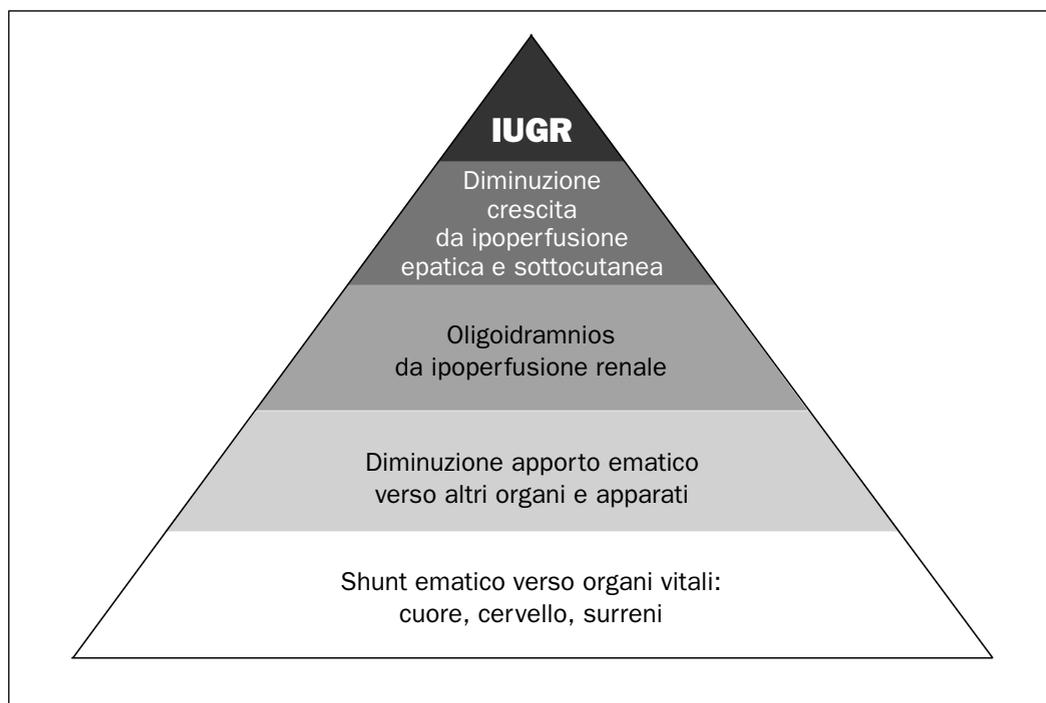
<b>Classificazione dell'anomalia</b>	<b>Principali patologie implicate in FGR</b>
Anomalie di impianto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impianto superficiale (mancata modificazione delle arterie spiraliformi)</li> <li>• Placenta praevia</li> <li>• Placenta accreta</li> </ul>
Anomalie di sviluppo delle membrane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placenta extracoriale</li> </ul>
Anomalie di inserzione del funicolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserzione marginale</li> <li>• Inserzione velamentosa</li> </ul>
Anomalie dello sviluppo vascolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corangioma</li> </ul>
Anomalie di sviluppo dei villi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit dei villi terminali</li> </ul>
Anomalie genetiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mosaicismo</li> </ul>

Da questo momento in avanti, per far fronte alle crescenti esigenze del feto, la placenta subisce al suo interno delle modificazioni qualitative che la porteranno sia ad aumentare la superficie di scambio tra madre e figlio, sia a ottimizzare l'efficacia degli scambi. I villi coriali, infatti, vanno incontro a maturazione, generando villi terminali quasi completamente costituiti da capillari, ricoperti da un sottilissimo strato di trofoblasto. A questo livello, il sangue materno e il sangue fetale, pur non entrando mai in diretto contatto, riescono a scambiare molto facilmente gas e nutrienti.

Non sempre però il processo di placentazione si svolge regolarmente e in modo completo. Un difetto della modalità di impianto e/o un difetto di sviluppo e di maturazione dell'albero villare della placenta comportano una riduzione degli scambi gassosi e di apporto di sostanze nutritive al feto, da cui può risultare una sofferenza fetale cronica che si manifesta con restrizione di crescita intrauterina e/o morte fetale.

Il rallentamento della crescita fetale è la diretta conseguenza della patologia placentare: la ridotta disponibilità di substrati e l'ipossiemia portano il feto a redistribuire il circolo per salvaguardare gli organi nobili quali il sistema nervoso centrale e il miocardio, penalizzando organi e distretti meno rilevanti durante la vita intrauterina (fegato, reni, apparato muscolo-scheletrico, polmoni); ciò comporta una riduzione dei depositi epatici di glicogeno e del pannicolo sottocutaneo fetale. Il rallentamento della crescita della circonferenza addominale ne è la caratteristica manifestazione.

La figura 11.1 riassume gli eventi che si verificano durante il processo di redistribuzione del circolo fetale (*brain sparing*).



**Figura 11.1**  
Effetti del *brain sparing* fetale

Tabella 11.3

**Segni anatomici, liquido amniotico e tipo di iposviluppo in relazione alla causa di FGR**

	<b>Anomalie cromosomiche</b>	<b>Infezione</b>	<b>Patologia placentare</b>	<b>Feto costituzionalmente piccolo</b>
<b>Anatomia fetale</b>	Possibili malformazioni associate alla specifica cromosomopatia	Normale; talora alterata (patologie SNC, calcificazioni, epato-splenomegalia)	Normale	Normale
<b>Liquido amniotico</b>	Normale (a volte aumentato, in base alla malformazione associata)	Aumentato	Ridotto	Normale
<b>Tipo di iposviluppo</b>	Precoce, generalmente simmetrico (eccettuate le triploidie)	Simmetrico	Asimmetrico, si aggrava nel tempo	Crescita armonica, generalmente ai limiti inferiori della normalità

Alla luce di quanto fino ad ora esposto, relativamente alle cause di restrizione della crescita, nella tabella 11.3 sono riportati alcuni criteri la cui valutazione può essere di ausilio nella diagnosi differenziale

La distinzione della restrizione di crescita in simmetrica e asimmetrica può essere utile per identificare il periodo d'azione dei diversi meccanismi eziopatogenetici.

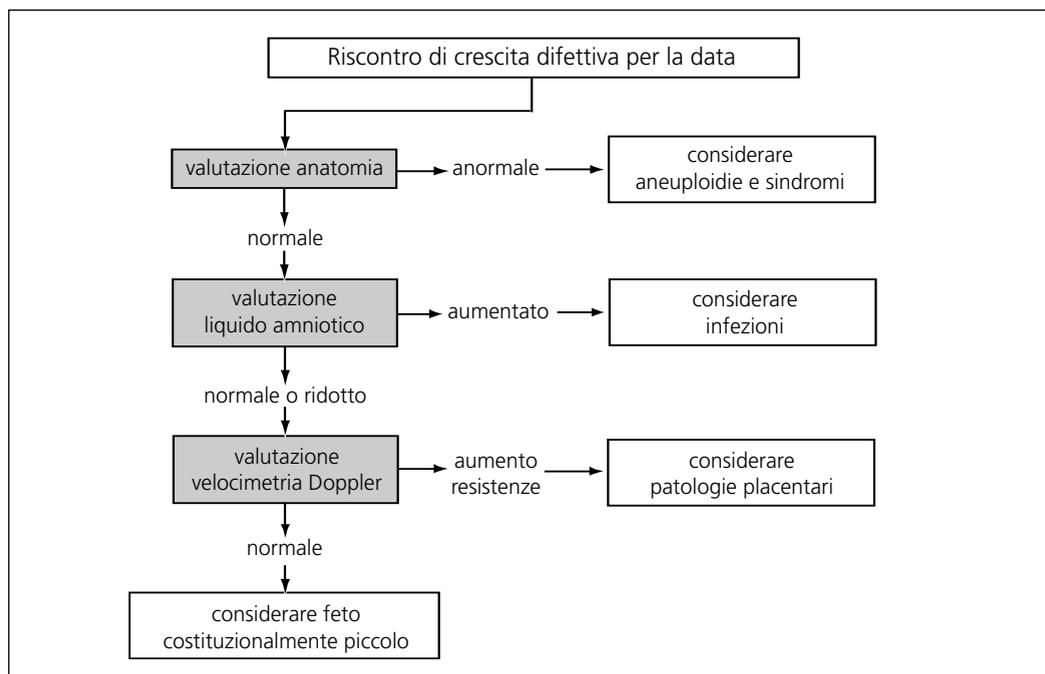
Si può genericamente considerare che le anomalie cromosomiche e le sindromi genetiche influenzano la crescita sin dal primo periodo della gestazione, comportando una restrizione di crescita simmetrica, mentre le cause placentari si esplicano tardivamente comportando una restrizione di crescita asimmetrica. Questa classificazione non va però estremizzata e il tipo di iposviluppo non può indicare in assoluto la causa sottostante: va infatti ricordato, ad esempio, che le anomalie cromosomiche possono avere una espressione fenotipica variabile nel tempo e in alcuni casi (come la triploidia) presentano una restrizione asimmetrica, mentre danni placentari molto gravi ed estesi possono a volte esplicitarsi precocemente con restrizione simmetrica.

Nella figura 11.2 si espone la proposta di un algoritmo diagnostico per l'identificazione delle cause di ridotto accrescimento.

### La diagnosi

Come già precedentemente esposto, la crescita fetale è un processo dinamico e ogni feto ha le proprie potenzialità.

Se non sono stati effettuati controlli nel corso della gravidanza, alla nascita è possibile ipotizzare le condizioni di nutrizione durante la vita fetale confrontando il peso al parto rispetto all'epoca gestazionale, secondo curve di riferimento specificatamente adottate (neonati piccoli per l'epoca gestazionale). Un parametro più accurato è l'indice ponderale, che mette in relazione il peso alla lunghezza del neonato e si considera patologico quando è inferiore a 2.32.



**Figura 11.2**  
 Algoritmo diagnostico delle cause di restrizione di crescita fetale

Il puro peso alla nascita non può però essere considerato un parametro sufficiente per l'identificazione della restrizione di crescita in utero: va infatti verificata l'evoluzione temporale dei parametri antropometrici fetali durante la gravidanza, al fine di comprenderne l'andamento.

Per identificare correttamente i feti con restrizione di crescita è *indispensabile* una datazione certa della gravidanza. L'anamnesi ci fornisce la data dell'ultima mestruazione e/o del concepimento; l'ecografia del primo trimestre è dirimente in caso di ultima mestruazione ignota o incerta.

La datazione corretta

La datazione corretta della gravidanza è un fattore cruciale per poter stabilire correttamente la presenza e l'entità del difetto di crescita. Può essere stimata ecograficamente, nel I trimestre, mediante la misurazione della lunghezza cranio-caudale (CRL).<sup>257</sup> Il CRL, per essere attendibile e preciso, va misurato quando l'embrione si trova in una posizione neutra (non deve quindi essere né iperflesso né iperesteso), in sezione sagittale. Va effettuata una ridatazione della gravidanza *solo* nei casi in cui le dimensioni dell'embrione non rientrino nei range di normalità dei parametri di riferimento e quando la differenza tra l'età gestazionale ecografica e l'epoca anamnestica sia uguale o superiore a una settimana.<sup>257</sup>

Dopo le 12 settimane può essere utilizzato come parametro di riferimento il diametro biparietale (BPD).

L'ecografia del II trimestre può essere utile per la datazione, se non effettuata precedentemente. Il parametro utilizzato è il BPD, eventualmente integrato con altre misurazioni (circonferen-

za cefalica, lunghezza del femore, diametro trasverso del cervelletto). La ridatazione può essere effettuata quando i valori riscontrati non rientrano nei limiti delle curve di normalità utilizzate o se la differenza tra l'epoca ecografica e anamnestica sia uguale o superiore a 2 settimane.<sup>257</sup> La ridatazione ecografica può essere effettuata entro le 20-22 settimane gestazionali.

Nell'ecografia del III trimestre si effettua una valutazione dei parametri antropometrici fetali, ma la biometria relativa a quest'epoca di gravidanza non deve *mai* essere utilizzata per la datazione della gravidanza. Discrepanze rispetto all'atteso e rispetto ai precedenti controlli indicano dei deficit di crescita e vanno quindi presi in seria considerazione. Se l'esame del III trimestre rappresenta il primo controllo effettuato in gravidanza e il periodo di amenorrea è ignoto, bisognerebbe effettuare una stima dell'epoca sulla base complessiva di tutti i dati clinici disponibili e ripetere comunque una valutazione biometrica a breve distanza (2-3 settimane) per verificarne l'andamento temporale.<sup>257</sup>

#### La valutazione clinica manuale

La misurazione della lunghezza sinfisi-fondo è un metodo semplice e a basso costo per il monitoraggio della crescita fetale in gravidanza.<sup>258-261</sup> La metodica si basa sulla misurazione longitudinale in centimetri della distanza tra il margine superiore della sinfisi pubica e il fondo uterino.

La validità e la riproducibilità della misurazione sono condizionate da diversi fattori quali ad esempio le caratteristiche staturò-ponderali materne, la posizione assunta dalla donna durante la misurazione (sdraiata o semiseduta), il grado di riempimento vescicale e alcune caratteristiche fetali (come la quantità di liquido amniotico). Alcuni autori hanno rilevato un'ampia variabilità del valore di sensibilità (27-86%) e una scarsa riproducibilità (inter- e intra-osservatore). La misurazione rappresenta, nonostante tali limiti, una metodica utile per porre il sospetto di restrizione di crescita e per monitorare la gestazione nell'intervallo di tempo tra l'ecografia del II e III trimestre e tra l'ecografia del III trimestre e il termine di gravidanza.

#### La valutazione ecografica

Il parametro di riferimento per l'identificazione ecografica della restrizione di crescita è la biometria addominale. Data l'importanza che riveste la valutazione di questo parametro, la sua misurazione deve essere effettuata correttamente, secondo precisi criteri: sezione trasversale dell'addome del feto, perpendicolare al suo asse longitudinale; nella scansione devono essere presenti contemporaneamente: una vertebra, la bolla gastrica e un tratto della vena ombelicale. La misurazione può essere effettuata a partire dai diametri antero-posteriore e latero-laterale dell'addome o tramite la traccia automatica della circonferenza; in ogni caso i calibri vanno posizionati sui margini esterni, sempre comprendendo anche la cute.

Viene definito FGR un feto con circonferenza addominale inferiore al 10° percentile<sup>236 237 262</sup> o con una diminuzione di oltre 40 percentili rispetto al controllo precedente.<sup>263-265</sup>

La restrizione di crescita fetale non è sinonimo di neonato di basso peso per l'età gestazionale. Per comprendere la differenza è necessario far riferimento all'andamento della curva di crescita in gravidanza. Un peso a termine di 3.000 g è adeguato per un feto cresciuto regolarmente, mentre è indice di restrizione di crescita in un feto che sia passato dal 90° al 40° percentile. Questo secondo feto infatti, pur presentando un peso normale per l'epoca di gestazione, ha modificato il suo metabolismo e il suo circolo probabilmente a causa di un insulto che ne ha modificato il potenziale originale, comportando un rallentamento della crescita. Il feto in cui sia stata evidenziata una diminuzione dei percentili di crescita presenta un aumentato

rischio di mortalità e morbosità. Questo è il razionale che ha spinto il gruppo di studio SIGO «nuove tecnologie biofisiche» a introdurre la definizione della «diminuzione dei percentili» nella diagnosi di FGR.

Per l'identificazione dei feti con restrizione di crescita è necessario fare riferimento a nomogrammi adeguati: per la popolazione italiana possono essere utilizzate le curve di crescita nazionali,<sup>266</sup> anche se sarebbe auspicabile l'utilizzo di curve specifiche da parte di ogni centro, data la dimostrazione, anche in Italia, di differenze significative in base alla regione considerata.<sup>267</sup>

Poiché attualmente molte società sono multi-etniche, è stato proposto l'utilizzo di curve di crescita personalizzate («customized»)\* che stimino il potenziale di crescita fetale in base al sesso e ai parametri costituzionali materni all'inizio della gravidanza (altezza, peso, parità ed etnia). L'utilizzo di queste curve ha il vantaggio di identificare i veri feti con restrizione di crescita, escludendo invece i bambini piccoli di costituzione, che spesso vengono considerati piccoli per l'epoca di gestazione solo perché «non conformi» alle curve italiane (etnia differente) o perché non si considera il potenziale di crescita originale (feti costituzionalmente piccoli, figli di genitori di bassa statura). I feti piccoli di costituzione sono sani, hanno regolari scambi gassosi e nutrizionali e non presentano modificazioni compensatorie di circolo, hanno quindi un rischio di natimortalità pari alla popolazione generale e, di conseguenza, non necessitano del monitoraggio intensivo, indicato per i piccoli con FGR da causa placentare.

Lavori recenti<sup>269,270</sup> dimostrano che la popolazione di feti con crescita ridotta, identificati mediante le curve di crescita personalizzate, presenta un tasso di esiti avversi (morte in utero, appar inferiore a 4, ricovero in terapia intensiva, ecc.) superiore alla popolazione identificata con le curve di riferimento standard. Se si esclude, infatti, la quota di feti «costituzionalmente piccoli ma sani» si ottiene la vera popolazione di feti con restrizione di crescita e veramente a rischio di esiti sfavorevoli. Questa popolazione presenta un odds ratio di 6,1 per la morte in utero, rispetto all'odds ratio di 1,2 della popolazione dei feti identificati dalle curve standard.

### Monitoraggio del feto con restrizione della crescita

In considerazione del maggior rischio di mortalità e morbosità perinatale, il feto con restrizione di crescita necessita di un monitoraggio intensivo dell'accrescimento e del benessere.

- Il *monitoraggio della crescita* può essere effettuato con valutazioni biometriche seriate. Per ottenere un risultato attendibile, considerando l'andamento temporale della crescita fetale, il margine di errore nell'acquisizione corretta della misura e la variabilità intra e interoperatore, è indicato acquisire le misurazioni antropometriche fetali a scadenze circa quindicinali.
- Il *profilo biofisico* è una metodica ecografica di valutazione contemporanea di multipli parametri fetali, indicatori dello stato di ossigenazione. Questa valutazione fornisce quindi informazioni riguardo la presenza di ipossia (acuta o cronica), o riguardo l'aggravarsi delle condizioni di feti a rischio (come ad esempio in caso di FGR). I parametri da valutare sono: la presenza di movimenti attivi fetali (almeno tre distinti movimenti durante un'osservazione di 30 minuti), la presenza di movimenti respiratori (almeno un episodio di almeno 30 secondi durante un'osservazione di 30 minuti), il tono fetale (almeno un episodio di estensione-flessione degli arti), la quantità di liquido amniotico (almeno una falda con asse di

\* Il software di calcolo è disponibile presso il sito [www.gestation.net](http://www.gestation.net).

2×2 cm in due proiezioni perpendicolari in un'area libera da cordone ombelicale). In una revisione sistematica Cochrane<sup>271</sup> risulta però che non ci sono ancora sufficienti dati disponibili per valutare la reale efficacia dell'utilizzo del profilo biofisico fetale nel migliorare l'outcome perinatale. In uno studio osservazionale<sup>272</sup> è stato comunque riscontrato che, nelle gravidanze ad alto rischio, il profilo biofisico fetale ha un buon valore predittivo negativo: la morte fetale intrauterina è rara in gravidanze con profilo biofisico normale.

- La *velocimetria Doppler*. Il difetto placentare presente nelle gravidanze con restrizione di crescita, può comportare anomalie del compartimento vascolare materno e/o fetale. Il difetto di invasione trofoblastica e la conseguente insufficiente modificazione dei vasi uterini sono alla base dell'aumento degli indici Doppler di resistenza o della persistenza dell'incisura protodiastolica a livello delle arterie uterine. Le anomalie del tono vascolare e l'obliterazione dei vasi villari fetali comportano un aumento di resistenza a carico delle arterie ombelicali. I parametri di valutazione del flusso in *arteria ombelicale* (pulsatility index, PI, e/o resistance index, RI) possono essere considerati marcatori di «funzionamento» placentare. Un incremento di questi indici può infatti suggerire la presenza di resistenze placentari aumentate. Il monitoraggio nel tempo degli indici di resistenza è utile nella sorveglianza del feto con FGR; è stata infatti dimostrata una correlazione diretta tra resistenze ombelicali e valori di pH, pCO<sub>2</sub> e lattati nel sangue fetale prelevato mediante funicolocentesi.<sup>273 274</sup> Il progressivo deterioramento della funzionalità placentare porta al progressivo peggioramento degli indici di resistenza ombelicali. In caso di Doppler ombelicale alterato, la valutazione degli indici di resistenza nell'*arteria cerebrale media* è un importante indicatore dei meccanismi di compenso fetale. Lo stato di ipossia cronica presente in questi feti, infatti, è in grado di attivare i chemocettori comportando una redistribuzione del circolo fetale, di cui la diminuzione delle velocità telediastoliche in arteria cerebrale media è testimonianza. I vasi venosi (*vena ombelicale* e *dotto venoso*) sono il ponte tra sangue ossigenato materno e cuore fetale. La vena ombelicale presenta normalmente un flusso continuo, mentre il dotto venoso presenta normalmente un'onda trifasica. L'alterazione del profilo delle loro onde è più frequentemente associata a esiti avversi.
- La *cardiotocografia*. L'uso della cardiotocografia, inserito in un contesto di metodiche integrate di sorveglianza fetale, può essere utile nella valutazione del feto con FGR.<sup>275</sup> È necessario ricordare comunque che si tratta di una valutazione soggettiva, gravata da una consistente variabilità interoperatore.<sup>276</sup> In caso di FGR, inoltre, l'interpretazione del tracciato può risultare ancora più difficoltosa per le caratteristiche dovute ai meccanismi di adattamento fetale. In una fase ancora di compenso si può infatti già osservare una riduzione della variabilità a lungo e breve termine e una riduzione delle grandi accelerazioni. Con il proseguire della gestazione e con il peggioramento delle condizioni fetali, il tracciato cardiotocografico può arrivare a mostrare assenza della variabilità e decelerazioni. La cardiotocografia computerizzata rende obiettiva l'interpretazione dei dati e fornisce informazioni sulla variabilità a breve termine; è quindi un valido ausilio nei casi di ridotta variabilità difficilmente interpretabili dall'operatore.<sup>276</sup>

### **Evoluzione in utero delle condizioni del feto con restrizione della crescita**

La presenza di elevate resistenze di flusso placentare e la diminuzione del trasporto di gas e nutrienti hanno dei seri effetti sulla circolazione fetale:<sup>277-281</sup> alla diminuzione della velocità telediastolica dell'arteria ombelicale segue una redistribuzione dell'output cardiaco in favore del ventricolo sinistro per garantire la perfusione del miocardio e del sistema nervoso cen-

trale. Si nota quindi la diminuzione degli indici Doppler a livello dell'arteria cerebrale media (centralizzazione del circolo – *brain sparing*). Gli indici di resistenza dell'arteria ombelicale peggiorano nel tempo: si passa da un flusso ridotto in diastole a un flusso assente, fino ad arrivare a un'inversione del flusso. Prosegue in questo periodo il tentativo di compenso fetale: centralizzazione del circolo con dilatazione della arteria cerebrale media, fino ad arrivare alla dilatazione del dotto venoso. Le modificazioni dei vasi venosi indicano l'incapacità dei vasi arteriosi di garantire i meccanismi compensatori e di supportare ulteriormente il cuore. Il progressivo fallimento dei meccanismi di compenso si manifesta con alterazioni degli indici Doppler venosi: dotto venoso con riduzione dell'onda relativa alla contrazione atriale di fine diastole (onda «a»), dotto venoso con flusso invertito, fino ad arrivare alla pulsazione della vena ombelicale. La vena ombelicale è il vaso che risente per ultimo delle modificazioni pressorie nell'atrio destro e normalmente ha un flusso continuo; la presenza quindi di un flusso pulsatile, associato alla riduzione del flusso telediastolico nel dotto venoso, rappresenta un drammatico indice di compromissione fetale, indicativo di un imminente scompenso cardiaco destro e considerato quindi segno «preterminale». Si può assistere contemporaneamente ad una normalizzazione dei valori dell'arteria cerebrale media precedentemente vasodilatata. È ipotizzato che la perdita della vasodilatazione cerebrale sia dovuta all'instaurarsi di edema cerebrale che comporta una compressione dei vasi e quindi un aumento delle resistenze al flusso; potrebbe però anche essere dovuta ad una vasocostrizione indotta da uno squilibrato rapporto tra fattori regolatori (trombossano-prostaciclina). In ogni caso, il significato di tale evento è la perdita totale della funzione autoregolatrice di compenso.

Parallelemente alle modificazioni circolatorie, per effetto della centralizzazione del circolo e riduzione della perfusione renale, si osserva una progressiva diminuzione del volume di liquido amniotico fino ad arrivare all'anidramnios. Le modificazioni della tensione di ossigeno causate da alterazione dei processi di trasporto si manifestano inoltre con progressiva diminuzione dei movimenti globali fetali, dei movimenti respiratori e del tono e con diminuzione, fino all'assenza, di variabilità della frequenza cardiaca, registrata mediante la cardiocotografia. Quando le alterazioni descritte comportano una riduzione critica della  $pO_2$  e del pH nel sangue fetale, si ottiene un grave danno d'organo e successivamente si arriva alla morte del feto.

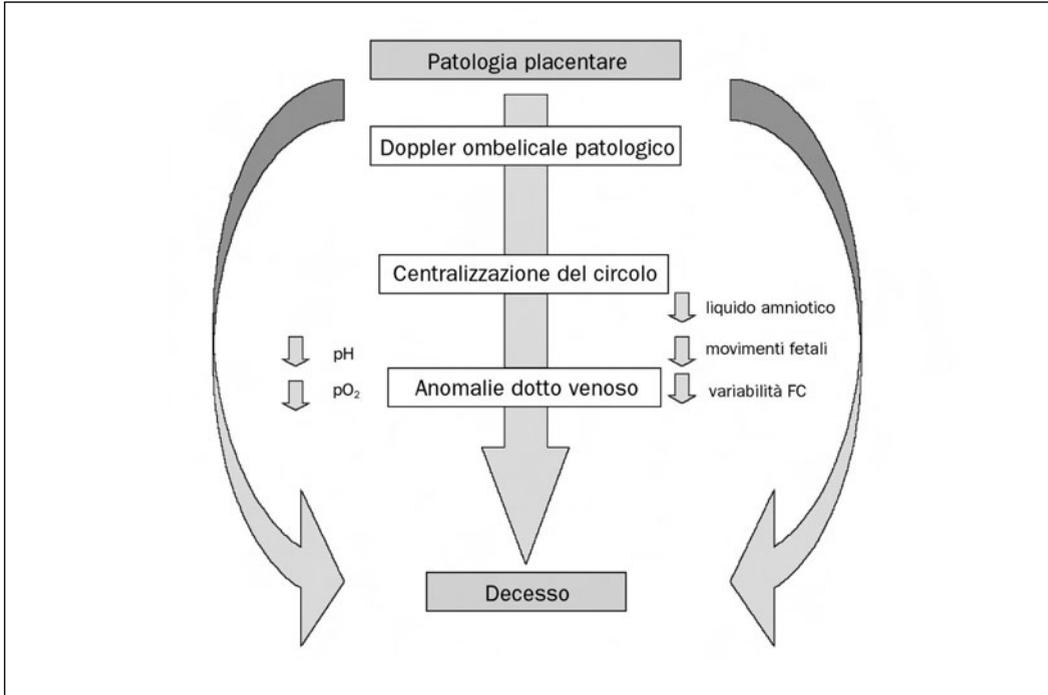
La figura 11.3 riassume gli eventi che portano al decesso.

Molti studi hanno cercato di definire con precisione la sequenza degli eventi e quale sia il miglior test da utilizzare per la scelta del momento del parto e la riduzione delle complicanze perinatali, ma questa scelta è a tutt'oggi incerta, soprattutto in situazioni di estrema prematurità. È stimato che i neonati con restrizione di crescita abbiano un rischio di morte variabile tra il 5% e il 18% in caso di flusso diastolico ombelicale assente o invertito, ma Doppler venoso normale; il rischio raddoppia in caso di anomalie Doppler del dotto venoso.

L'utilizzo del Doppler dell'arteria ombelicale nella conduzione clinica dei feti con restrizione di crescita si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità perinatale; questo dato è confermato da una review Cochrane<sup>282</sup> nella quale sono stati analizzati 11 studi per un totale di circa 7.000 gravidanze: l'utilizzo del Doppler nelle gravidanze a rischio rappresenta un valido ausilio per il monitoraggio fetale e può influire sulla riduzione della mortalità perinatale.

### La diagnosi precoce

Non esistendo ancora delle terapie efficaci per prevenire l'insorgenza di FGR o per trattare in utero i feti affetti, il miglior vantaggio attualmente si ottiene dall'identificazione precoce delle gravidanze a rischio.



**Figura 11.3**

Successione degli eventi nella rete causale associata al decesso del feto con ridotto accrescimento

La *velocimetria Doppler delle arterie uterine* è indicativa del corretto sviluppo placentare e delle avvenute modificazioni a livello delle arterie spiraliformi. Un processo di placentazione corretto permetterà di avere un flusso adeguato in diastole, con indici di resistenza (pulsatility index, PI; resistance index, RI) ridotti e profilo dell'onda adeguato (privo di incisura protodiastolica).

L'utilizzo della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre di gravidanza ha una sensibilità del 60-80% nell'identificare le gravidanze a rischio di pre-eclampsia e/o ritardo di crescita grave.

Pur non essendo suggerita come test di screening nella popolazione generale dalle linee-guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG), viene comunque identificata quale valido ausilio nella predittività del ritardo di crescita, e qualora il ritardo di crescita fosse già insorto, quale strumento per la verosimile identificazione della causa (un ritardo di crescita con velocimetria Doppler uterina nella norma non è dovuto, in genere, a patologia placentare).

In questi ultimi anni si sono intensificati studi riguardanti le modificazioni emodinamiche materne in relazione alla pre-eclampsia e alla restrizione di crescita.<sup>283-286</sup> In una gravidanza fisiologica, l'organismo materno va incontro a importanti cambiamenti atti a garantirne la corretta evoluzione: aumento del volume plasmatico, redistribuzione del flusso ematico, aumento della normale funzione cardiaca. Il razionale di questi lavori si basa sull'ipotesi che l'assenza di una corretta risposta cardiovascolare materna, in caso di anormale invasione trofoblasti-

ca, possa lentamente determinare una riduzione della perfusione placentare correlata con la restrizione di crescita.<sup>283</sup>

Un *esame ecocardiografico materno* può valutare frequenza, gittata, portata cardiaca e resistenze vascolari totali. Modificazioni di questi parametri sembrano essere correlate con pre-eclampsia e FGR; sembra inoltre che anomalie a tale riguardo siano identificabili già nel primo trimestre.<sup>286</sup> La valutazione della funzione cardiaca materna potrebbe quindi diventare un test di screening sensibile per l'identificazione precoce delle gravidanze a rischio.

Il crescente interesse per la stima precoce del rischio di aneuploidie mediante l'utilizzo combinato di metodica ecografica (valutazione della translucenza nucale) e biochimica (valutazione della porzione libera di gonadotropina corionica «free bHCG» e di proteina plasmatica A associata alla gravidanza «PAPP-A») ha permesso di identificare l'associazione tra bassi *livelli plasmatici materni di PAPP-A* nel primo trimestre e restrizione di crescita intrauterina nel terzo trimestre, in casi privi di anomalie cromosomiche.<sup>287-289</sup> I bassi livelli di PAPP-A, presumibilmente, indicano una difettosa funzione placentare. Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato il ruolo di PAPP-A nella regolazione della quantità di insuline-like growth factor (IGF) bioattiva. Il sistema IGF ha un ruolo gestionale sull'uptake di glucosio e aminoacidi<sup>290</sup> ed è implicato nel controllo autocrino e paracrino dell'invasione trofoblastica nella decidua.<sup>291</sup> Bassi livelli di PAPP-A nel primo trimestre rappresentano quindi un parametro utile per l'identificazione di gravidanze a rischio di restrizione di crescita; la capacità predittiva di questo test rimane alta anche quando viene inserito in una analisi multivariata che consideri, contemporaneamente, il valore di bHCG, l'età materna, l'indice di massa corporea, l'etnia, la parità, il fumo e l'epoca gestazionale al momento del prelievo.<sup>287</sup>

## Modalità del parto

Il travaglio e il parto rappresentano un periodo di stress per ogni feto. In caso di bambini in condizioni basali compromesse e con scarse riserve, come nei feti con restrizione di crescita, questo periodo si può associare a un più alto rischio di complicanze.

La restrizione di crescita, non rappresenta comunque un'indicazione assoluta all'espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo:<sup>237</sup> se i parametri di velocimetria Doppler fetale e la cardiocografia sono normali, non vi sono controindicazioni assolute al parto per via vaginale.

La modalità del parto deve comunque sempre essere valutata all'interno del quadro complessivo del caso, tenendo conto dell'epoca gestazionale, delle condizioni della cervice uterina, dello stato di salute materno, della presentazione e delle condizioni fetali.<sup>275</sup>

In caso di FGR da causa placentare, il travaglio può aggravare lo stato di ipossia cronica con episodi di ipossia acuta, causati sia dal cattivo funzionamento della placenta che dalla compressione del funicolo per l'oligoidramnios spesso presente.

In caso di travaglio, il monitoraggio cardiocografico deve essere continuo,<sup>237,275</sup> al fine di prevenire la mortalità perinatale. Di ausilio per una miglior sorveglianza può essere anche l'analisi elettrocardiografica del segmento ST.<sup>292</sup>

Il parto, indipendentemente della modalità, deve avvenire in un centro attrezzato, fornito di tutti i supporti tecnici e di personale competente nell'eventuale rianimazione e stabilizzazione di questi neonati.<sup>237,276</sup>

## Conclusioni

Il principale fattore di prevenzione della morte in utero dei feti con restrizione di crescita, al momento, è rappresentato dall'identificazione dell'iposviluppo stesso. La mancata diagnosi

di accrescimento ridotto non consente infatti di mettere in atto i processi di monitoraggio che permettono di valutare il benessere fetale, evitando di arrivare a quella fase di scompenso totale che precede la morte. Le decisioni riguardo il timing del parto devono comunque sempre considerare il bilancio tra i rischi/conseguenze della nascita prematura e il rischio di morte intrauterina.

I meccanismi compensatori messi in moto dal feto nel corso della gravidanza spiegano anche alcune patologie neonatali a cui spesso si assiste: oltre ai problemi della prematurità (emorragie cerebrali, distress respiratorio, ipoglicemia, ecc.) sono presenti i danni della crescita ridotta. La centralizzazione del circolo, che ha permesso in gravidanza di salvaguardare gli organi nobili, ha sacrificato la vascolarizzazione addominale con possibile danno epatico (transaminasi elevate), ha comportato un ipoafflusso intestinale (rischio di enterocolite necrotizzante), ha ridotto la vascolarizzazione renale (anidramnios nel feto-anuria nel neonato, ecc.).

Riassumendo, come suggerito nelle linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologist, il feto deve essere fatto nascere se il rischio di morte intrauterina eccede il rischio di morte neonatale; in molti casi questi rischi restano comunque difficili da stimare e il timing del parto deve essere individualizzato. Una nascita precoce deve tenere conto di tutte le sequele legate alla prematurità; una nascita dilazionata nel tempo deve considerare le sequele neurologiche da ipossia e acidosi intrauterina e il rischio di decesso in utero o post-natale.

---

#### Elementi per l'audit clinico della restrizione della crescita fetale

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di restrizione di crescita fetale e nato morto è opportuno:

- valutare attentamente la curva di crescita fetale al fine di individuare correttamente i «veri» casi di restrizione della crescita fetale (se possibile analizzare anche i dati con curve «personalizzate»)
- in caso di gravidanza gemellare valutare le curve di crescita relative ai gemelli (vedi algoritmo specifico)
- garantire un'attenta valutazione dei dati anamnestici e laboratoristici onde escludere l'esistenza di infezioni (vedi algoritmo specifico) con particolare attenzione al referto dell'indagine placentare
- valutare l'eventuale esistenza di condizione ipertensiva (vedi algoritmo specifico) con particolare attenzione al referto dell'indagine placentare
- garantire un'attenta valutazione del feto per individuare eventuali anomalie fetali. Prendere in esame anche gli esiti delle indagini ecografiche e l'esito delle analisi cromosomiche. Effettuare sempre il cariotipo fetale (se non eseguito in gravidanza), le foto del feto e l'Rx dello scheletro
- valutare attentamente la funzione placentare analizzando sia i risultati dell'ecocolor Doppler sia i dati macroscopici e istologici della placenta

##### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul rischio di ricorrenza in base al rilievo delle eventuali condizioni associate alla restrizione di crescita fetale. Definire il piano assistenziale per una futura eventuale gravidanza

---

## *Incidenti del cordone ombelicale\**

### **Il cordone ombelicale**

Il cordone ombelicale o funicolo è la formazione anatomica che connette l'embrione-feto alla placenta. Normalmente ha aspetto liscio, gelatinoso, bianco-madreperlaceo, struttura cilindrica con calibro regolare, decorso per lo più elicoidale, è semirigido, flessibile e molto resistente.<sup>293</sup> È rivestito completamente dall'amnios, al suo interno è alloggiato, immerso nella «gelatina di Wharton», un fascio di vasi sanguigni: i vasi ombelicali che permettono gli scambi tra il feto e la madre garantendo la corretta nutrizione e ossigenazione del feto. Sono rappresentati da una vena ombelicale, che porta sangue arterioso dalla placenta al feto, e da due arterie ombelicali che portano sangue venoso dal feto alla placenta, caratterizzate da spesse pareti vascolari muscolari.<sup>294</sup>

La gelatina di Wharton<sup>295</sup> è una sostanza molto particolare che aumenta con l'età gestazionale; è costituita da uno stroma lasso, un particolare tipo di tessuto connettivo a carattere «gelatinoso» detto anche «mucoso», ha un aspetto gelloide, essendo composta in prevalenza dalla componente amorfa della sostanza extracellulare (acido ialuronico e carboidrati comprendenti gruppi glicosilici e mannosilici), con irrilevante presenza delle fibre di collagene; maturo perché le poche cellule che lo costituiscono sono cellule già differenziate (in particolar modo fibrociti) e non semplici cellule mesenchimali. La sua funzione principale è quella di proteggere i vasi dalla compressione, particolarmente durante le contrazioni uterine; inoltre, la capacità di modellarsi se sottoposta a pressione la rende una struttura ideale per regolare la consistenza del cordone ombelicale e garantire la normale pervietà dei vasi ematici in esso contenuti. La gelatina di Wharton è distribuita lungo il cordone in maniera non del tutto regolare, in alcuni punti può presentare dei rigonfiamenti, delle concrezioni denominati nodi falsi, perché ricordano l'aspetto di un nodo; in altri, la sottigliezza della gelatina di Wharton può consentire di vedere i vasi ematici sottostanti. I nodi falsi possono anche essere rappresentati da varici dei vasi ombelicali (soprattutto della vena ombelicale), causati da una loro eccessiva lunghezza rispetto al cordone.

#### Origine e formazione del cordone

Il cordone ombelicale ha origine dall'evoluzione del peduncolo d'attacco. Nelle prime fasi della gravidanza contiene due arterie e due vene, ma già durante il secondo mese, la vena ombelicale di destra va in involuzione atrofizzandosi, facendo sì che nel cordone rimangano due arterie e una vena.<sup>294</sup> A 16 settimane di gravidanza, i rispettivi diametri delle arterie e della vena ombelicale sono in media di 1,2 mm e 2,0 mm; a termine le arterie hanno un diametro di circa 4 mm, che risulta incrementato in prossimità della placenta; la vena invece, ha un diametro di circa 7-8 mm (i diametri sono riferiti a situazione intrauterina).

Macroscopicamente, sul versante fetale della placenta sono ben visibili le principali diramazioni dei vasi ombelicali nel piatto coriale. Nel 96% dei casi,<sup>296</sup> nei 2 cm di cordone prossimi all'inserzione placentare le arterie ombelicali risultano tra loro fuse o presentano le cosiddette «anastomosi di Hyrtl», dal nome dell'autore che per primo le studiò nel 1870.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Antonella Barbati e Gian Carlo Di Renzo.

### Dimensioni del cordone

Al termine della gravidanza è mediamente lungo 55-60 cm;<sup>293</sup> la lunghezza risulta sufficiente ad «accompagnare il feto» nel suo percorso durante il parto vaginale; così, come già suggerito da Leonardo Da Vinci, un cordone fisiologico doveva avere generalmente la stessa lunghezza del feto. A 20 settimane la lunghezza è, in media, di 32 cm e a 35-36 settimane ha quasi raggiunto la sua massima lunghezza, tuttavia anche se molto lentamente, continua a crescere fino a termine. A 40-41 settimane, solo il 6% dei cordoni ombelicali è inferiore a 40 cm. Esiste una curva standard di riferimento per la lunghezza dei cordoni da 34 a 43 settimana di gestazione.<sup>297</sup>

Per quanto riguarda il diametro, esso passa da un valore medio di 2,5 mm all'8ª settimana, a valori di 17-20 mm a termine.

### Inserzione del cordone

Nella maggior parte dei casi (oltre il 90%) il cordone si inserisce nella porzione centrale o paracentrale del disco placentare;<sup>295</sup> in circa il 7% è inserito marginalmente configurando una situazione detta «a racchetta» (inserzione marginale) e in circa l'1% si inserisce sulle membrane libere decorrendo per un breve tratto su queste prima di giungere alla placenta (*inserzione velamentosa*).<sup>294</sup>

### Spiralizzazione

Una caratteristica peculiare del cordone ombelicale è il corso spiraliforme dei suoi vasi<sup>298-300</sup> che viene definito presto in gravidanza e che può essere visualizzato ecograficamente già a 9 settimane di gravidanza.

Varie ipotesi sono state avanzate per spiegarne l'origine: alcune<sup>298</sup> la imputano ai movimenti fetali attivi e/o alla torsione passiva dell'embrione, in base all'evidenza che i cordoni di feti bloccati da briglie amniotiche, presentano una spiralizzazione minima o del tutto assente. Altre teorie<sup>299-301</sup> la riconducono a un possibile diverso rapporto di crescita vascolare tra i vasi ombelicali; a forze emodinamiche fetali, oppure a una diversa configurazione e orientamento dei quattro tipi di fibre muscolari che costituiscono le pareti dell'arteria ombelicale. Non è da escludere una possibile componente genetica, sebbene in una piccola serie di gemelli monozygoti non si riscontri una concordanza nell'indice di spiralizzazione.

La spirale rende il cordone ombelicale una struttura flessibile e forte, fornendo resistenza a forze che potrebbero compromettere il flusso sanguigno.

La spiralizzazione dei vasi ombelicali è generalmente verso sinistra con una frequenza di circa 4-8 volte maggiore rispetto a quella destra; il perché non è noto. I cordoni tendono ad avere un numero maggiore di spirali verso la parte più vicina al feto rispetto alla parte placentare.<sup>302</sup>

È stato osservato che circa il 30% dei cordoni senza spirale incominciano a spiralizzarsi dopo le 20 settimane di gestazione; la perdita della spiralizzazione, invece non è mai stata riscontrata.<sup>303</sup> Nel 2-5% dei cordoni ombelicali la spiralizzazione non è presente.

### Considerazioni generali su aspetti comuni agli incidenti ombelicali

Per le sue caratteristiche strutturali e funzionali, il cordone ombelicale può essere considerato come l'ancora di sopravvivenza del feto; è anche vero però, che questa connessione è nello stesso tempo «critica» in quanto estremamente soggetta, durante la vita intrauterina, a incidenti che ne compromettono la funzionalità; questi sono riconducibili essenzialmente a *ostruzione e/o interruzione* del flusso sanguigno, dovute più spesso a incidenti «di percorso» che a pa-

tologie proprie. L'ostruzione è generalmente di origine meccanica ed è associata alla compressione dei vasi ombelicali; l'interruzione ha invece in genere, origini traumatiche.

Nella maggior parte degli incidenti del cordone (nodi veri, giri intorno al collo, costrizioni, torsioni), si tratta di alterazioni meccaniche che possono verificarsi in seguito a qualsiasi tipo di forza che comprime i vasi, compromettendo il benessere del feto in maniera più o meno grave.<sup>304-308</sup> In genere, queste anomalie non provocano una permanente ostruzione del circolo, ma solo temporanee compressioni che si verificano più spesso durante il travaglio di parto, provocando in genere solo un rallentamento del battito cardiaco fetale.

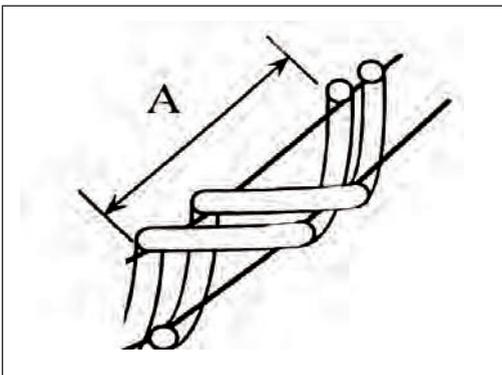
Una compressione parziale, se presente per molte settimane o mesi, può causare un'ostruzione cronica del flusso sanguigno, provocando al feto seri danni neurologici e/o un ritardo di crescita, fino a morte endouterina fetale (MEF).<sup>309-316</sup> L'ostruzione cronica inizialmente porta a una stasi venosa e può in ultimo portare a un danno endoteliale e successiva trombosi.<sup>317-318</sup>

L'ostruzione acuta si verifica più spesso al momento del parto (ad esempio, un nodo vero che può stringersi quando il feto discende verso il canale cervicale). La vena ombelicale risulta maggiormente colpita rispetto alle arterie; si ha quindi una congestione vascolare della placenta e, se l'ostruzione è grave, si ha ipovolemia e anemia fetale. Al momento del parto si può verificare anche una patologia acuta per l'interruzione del flusso sanguigno da strappamento per parto precipitoso, brevità assoluta di funicolo, rottura di formazioni vascolari anomale. Studi Doppler confermano che la compressione del cordone ostacola il ritorno venoso.

Spiralizzazione anomala e indice di spiralizzazione (coiling)

È ormai ben documentato che una spiralizzazione anomala<sup>306-307</sup> è associata a un esito perinatale sfavorevole.<sup>319-321</sup>

Una spirale ombelicale è definita come un giro completo di 360° dei vasi ombelicali. Edmonds<sup>298</sup> nel 1954 fu il primo a descrivere il metodo per quantificare questo indice, rivisto e semplificato da Strong<sup>322</sup> nel 1994; è dato dal rapporto tra il numero di spirali osservate/lunghezza totale del cordone. Il normale indice di spiralizzazione ombelicale/(umbilical coiling index, UCI) è 1 spirale/5 cm cioè una media (SD) di 0,17 (0,009) spirali/cm. Il 10° e 90° percentile dell'UCI corrispondevano a 0,07 e 0,30 spirali/cm. La determinazione ecografica dell'indice di spiralizzazione proposta da Degani<sup>323</sup> prevede la misurazione in cm della lunghezza (A) di una singola spirale dell'arteria ombelicale, eseguita in 3 segmenti diversi al fine di ottenere un valore medio. L'UCI viene ricavato dal rapporto inverso 1/A. L'indice così calcolato ben si correla con quel-



**Figura 11.4. Calcolo dell'indice di spiralizzazione (coiling o UCI)**

La determinazione dell'indice di spiralizzazione prevede la misurazione in cm della lunghezza (A) di una singola spirale dell'arteria ombelicale, eseguita in 3 segmenti diversi al fine di ottenere un valore medio. L'UCI viene ricavato dal rapporto inverso 1/A

lo riscontrato nel post-partum, ma il valore di quest'ultimo risulta generalmente più basso (perché in questo caso il cordone manca della parte più vicina al feto, quella più spiralizzata).

Non sono completamente note le cause di una spiralizzazione anomala, ma esistono teorie che spiegano la spiralizzazione in relazione all'attività fetale. Un'ipospiralizzazione rifletterebbe l'inattività fetale, mentre una marcata spiralizzazione ne indicherebbe l'iperattività. Strong<sup>322</sup> per primo, mise a confronto i neonati con cordone ombelicale non spiralizzato con i controlli e riportò un significativo aumento dell'incidenza di morti endouterine, parto pretermine, distress fetale, decelerazioni fetali e anomalie cariotipiche. Ulteriori studi confermarono questi dati.<sup>321 323-325</sup>

D'altro canto, una spiralizzazione eccessiva (definita da un UCI  $\geq 0,3$  spirale/cm), ritenuta potenzialmente ostruttiva per il flusso sanguigno attraverso i vasi ombelicali, è stata associata a parto pretermine, morte fetale, asfissia fetale, ipossia cronica fetale. Essa è riscontrata più frequentemente in cordoni con costrizione e con lunghezze eccessive, condizioni entrambe associate ad esito sfavorevole. Anche la sola spiralizzazione a destra è ritenuta da alcuni autori associata a effetti deleteri.

In un'indagine eseguita su 1.329 cordoni, gli autori<sup>306</sup> riscontrano anomalie della spiralizzazione nel 34% dei casi: il 21% ha un UCI superiore alla media (iperspiralizzato) e il 13% inferiore (ipospiralizzato). Le principali correlazioni cliniche trovate nei cordoni iperspiralizzati sono: morte fetale (37%) complicanze nel parto (14%), ritardo di crescita (10%) e corionamniosite (10%). Nei cordoni ipospiralizzati, la frequenza di queste patologie è rispettivamente del 29%, del 21%, del 15% e del 29%.

Un'anomalia nella spiralizzazione è uno stato cronico che si stabilisce nelle prime fasi della gravidanza e può avere sul feto effetti cronici (ritardo di crescita) e/o acuti (complicazioni nel parto e morte fetale). La determinazione dell'UCI potrebbe diventare un indicatore da rilevare routinariamente nella valutazione placentare.

### Costrizione

Si definisce costrizione o coartazione del cordone ombelicale una marcata riduzione del suo diametro.<sup>309-311</sup> Sono riportati eventi sfavorevoli perinatali per costrizioni da 1 a 5 mm di diametro.<sup>326 327</sup> Quando presente, la costrizione è localizzata più di frequente a livello dell'inserzione del cordone al feto<sup>309-313</sup> e nei cordoni lunghi e con elevato UCI.<sup>328</sup> L'eziologia non è nota. Esistono teorie, quali la «stretch ipotesi» secondo la quale la costrizione si verifica durante il II trimestre per eccessivi movimenti fetali. Un'altra teoria correla l'assenza della gelatina di Wharton alla formazione di costrizioni e, quindi, i vasi ombelicali non protetti possono subire gravi compressioni.

Il restringimento dei vasi porta chiaramente ad una diminuzione del flusso di sangue verso il feto che può andare incontro a ritardo di crescita o morte. D'altra parte si è anche ipotizzato che la sua degenerazione possa essere il risultato della costrizione stessa; rimane così tuttora da stabilire se l'assenza della gelatina ne sia la causa o l'effetto. In passato questa lesione è stata considerata solo secondaria a morte fetale, cosa non attendibile dato che si riscontra in meno del 50% delle MEF. Tra i casi riportati in letteratura, le MEF da costrizione del cordone sono datate tra le 23 e le 40 settimane di gestazione.

Uno studio riporta un aumentato rischio di ricorrenza di costrizione in gravidanze successive.<sup>327</sup> La costrizione del cordone ombelicale che porta a MEF può essere anche causata da briglie amniotiche.

Sebbene un restringimento significativo e un'iperspiralizzazione siano stati riconosciuti come cause di MEF, relativamente pochi studi, per la maggior parte case report, sono stati indi-

rizzati su questi argomenti. In un recente lavoro, Peng<sup>328</sup> su un totale di 139 casi di MEF riscontrava 26 casi (19%) di anomalie del cordone ombelicale: 6 casi con costrizione (23%), 6 con iperspiralizzazione (23%) e 14 (54%) con combinazione di entrambe. In tutti i casi di costrizione si osservava una deficienza della gelatina di Wharton. Costrizione e iperspiralizzazione rappresentano due distinte patologie responsabili di morte fetale, spesso riscontrate in associazione tra loro.

### Torsione

Un modesto grado di torsione del funicolo lungo l'asse longitudinale è presente in molti casi ed è considerato il risultato dei movimenti fetali. Occasionalmente la torsione può essere multipla o così marcata da compromettere la circolazione fetale e provocare la morte del feto.<sup>329-331</sup> La si riscontra comunemente associata a costrizione, ma è stata riportata anche in associazione alla presenza di una singola arteria ombelicale. È stato riportato un caso di MEF a 38 settimane di gestazione con una marcata torsione del cordone ombelicale in due punti, a 3 e 7 cm dalla placenta e singola arteria ombelicale.<sup>330</sup>

### Incidenti relativi a lunghezza anomala del cordone

Le conseguenze meccaniche di un cordone anomalo nella sua lunghezza (troppo corto o troppo lungo) sono note da tempo. La misurazione della lunghezza del cordone va eseguita in sala parto sommando le misure dei segmenti relativi al neonato e alla placenta.

Già nel 1922, cordoni inferiori a 32 cm erano definiti come «assolutamente corti». Nel 1985 Naeye<sup>297</sup> pubblicava un lavoro sul significato clinico della lunghezza del cordone ombelicale in cui confermava che una lunghezza di almeno 32 cm (in caso di placenta inserita sul fondo dell'utero) fosse necessaria per prevenire la trazione sul cordone durante il parto vaginale; cordoni più corti possono ritardare l'espletamento della seconda fase del parto (difficoltà nell'impegno, espulsione) e/o causare distacco intempestivo di placenta, inversione d'utero, ernia o rottura del cordone che può risultare in un significativo sanguinamento fetale con conseguenze neurologiche e/o morte. Nella definizione di cordone «assolutamente corto» c'è quindi una ragione pratica, relativa alla lunghezza < 32 cm (per altri autori 30 cm)<sup>332</sup> che non permette il normale espletamento del parto vaginale. Questa complicazione è relazionabile anche ai cordoni «relativamente corti», quelli cioè conseguenti all'avvolgimento ripetuto del funicolo stesso intorno al corpo o al collo del feto. Cordoni «estremamente corti» (meno di 15 cm) presentano, oltre ai problemi suddetti, anche una stretta associazione con anomalie fetali (in particolare difetti della parete addominale, arti, spina dorsale) e altre complicanze del sistema nervoso. L'incidenza dei cordoni «assolutamente corti» interessa circa il 2% delle placente a termine.

Per la diagnosi di cordone eccessivamente lungo, non c'è consenso sulla definizione della lunghezza minima di riferimento; essa varia da 70 a 90 cm. Ciò deriva principalmente dalla mancanza di accurate misurazioni eseguite post-partum e da valori sottostimati in sede autoptica. Cordoni eccessivamente lunghi sono presenti nel 4% delle placente. In tali cordoni aumenta la frequenza di nodi veri, prolasso, circolari intorno al collo, giri a bandoliera e iperspiralizzazioni, tutte situazioni che attraverso la compressione dei vasi sanguigni possono produrre un distress fetale. Mediamente un cordone con un giro intorno al collo del feto ha una lunghezza media di 76,5 cm, se con due giri la media è 93,5 cm. Cordoni lunghi sono associati a un aumento significativo di danni neurologici.<sup>297</sup> Cordoni estremamente lunghi e/o spiralizzati richiedono una pressione di perfusione maggiore rispetto ai normali, presentando un'aumentata resistenza al flusso; nei neonati con cordone particolarmente lungo può osservarsi ipertrofia cardiaca.

Come per la spiralizzazione, anche la lunghezza del cordone appare correlata all'attività fetale in utero;<sup>333 334</sup> cordoni corti sono stati riscontrati in associazione a feti con movimenti limitati per: vincoli intrauterini (anomalie uterine, briglie amniotiche); danni neurologici, displasia scheletrica e/o altre anomalie fetali. Anche studi sperimentali su animali hanno dimostrato una associazione tra movimenti fetali e lunghezza del cordone: animali esposti a droghe che rallentano i movimenti fetali, sviluppano cordoni più corti rispetto ai controlli. Stabilire invece una relazione tra lunghezza del cordone e iperattività fetale è più difficile per la mancanza di dati sui movimenti prenatali dei neonati con cordoni lunghi.

Nella determinazione della lunghezza del cordone, viene suggerita anche una componente genetica in quanto madri con una storia di cordone eccessivamente lungo sono maggiormente a rischio di manifestare la stessa anomalia nelle gravidanze successive.

#### Circolare o giro di cordone

L'anomalia più frequentemente riscontrata nel cordone ombelicale è il giro di cordone intorno al collo che si presenta con una incidenza pari al 15-20% delle gravidanze. Più raramente possono riscontrarsi giri multipli anche se in letteratura sono stati riportati fino a 8 giri di cordone intorno al collo.

Essi possono circondare il collo in maniera aperta o chiusa, quest'ultima con conseguenze molto più gravi e comunque possono interessare anche le estremità o il corpo del feto (giri a bandoliera); talvolta possono essere così gravi da portare a uno shock ipovolemico del neonato per il diminuito ritorno venoso a causa della compressione della vena ombelicale. Il giro di cordone è più comune nei cordoni lunghi.<sup>297 335</sup>

Ecograficamente si riscontrano già a 10 settimane di gestazione, e spesso possono risolversi entro termine senza alcun problema, soprattutto nei casi in cui il giro non è stretto. In alcuni casi però possono stringersi dopo rottura delle membrane o quando il feto si impegna nel canale cervicale. Le complicanze perinatali associate sono in genere: ritardo di crescita, basso indice Apgar e aumento della natimortalità.<sup>335</sup>

#### Nodi veri

Diversamente dai nodi falsi, che non dovrebbero essere affatto chiamati nodi, i nodi veri hanno una notevole importanza clinica in quanto risultano associati a vari esiti negativi: distress e/o ipossia fetale, danni neurologici a lungo termine e mortalità perinatale.<sup>304 308</sup>

Originano dai movimenti fetali ed è più probabile che si formino nel secondo trimestre, quando l'attività fetale è maggiore e maggiore è anche lo spazio intrauterino in cui il feto può muoversi.

I nodi possono essere stretti o lenti e questi ultimi possono stringersi violentemente con un movimento fetale o con la discesa fetale durante il parto. Essi causano la compressione della gelatina di Wharton, e se presenti per un periodo prolungato, quando vengono sciolti conservano la configurazione ricurva del nodo. La dilatazione venosa e la congestione vascolare distale al nodo è una caratteristica che si ritrova nei nodi stretti di importante significato clinico.

L'incidenza dei nodi veri è riportata tra 0,4% e 1,2%,<sup>304</sup> ma la frequenza è più alta nei poli-dramnios, nei cordoni lunghi o in quelli eccessivamente spiralizzati e nei gemelli monoamniotici-monocoriali.<sup>304 308 335</sup> I nodi veri sono ritenuti responsabili di circa il 6% delle perdite fetali, a causa della compressione dei vasi ombelicali quando il nodo è di tipo stretto. È un tipo di anomalia difficile da diagnosticare con tecniche ultrasonografiche.

## Procidenza e prolasso

Rappresentano due situazioni caratterizzate dalla presenza di una o più anse del cordone ombelicale che, durante il travaglio o il parto, precedono la parte fetale presentata.<sup>294 336</sup>

Si parla di *procidenza* quando le membrane sono integre, di *prolasso* quando le membrane sono rotte.

Le cause si identificano in tutti quei fattori che ostacolano il perfetto adattamento della parte presentata alle pareti del segmento uterino inferiore, lasciando spazio disponibile al cordone che, per azione della gravità o delle contrazioni, può ritrovarsi appunto in una situazione antecedente.

I fattori di rischio includono: presentazione fetale anomala, parto pretermine per ridotto volume del feto, gestazioni multiple, basso peso alla nascita, manipolazione ostetrica, poli-dramnios, distacco di placenta, placenta praevia e cordoni eccessivamente lunghi, infine viziature pelviche e pluriparità per i fattori di rischio materni. Il prolasso si può verificare anche nelle presentazioni di vertice, in particolare quando si ha la rottura delle membrane e la parte presentata non è ancora impegnata. Si tratta quindi di veri e propri incidenti,<sup>294 337</sup> riscontrabili in meno dell'1% dei parti, in cui il cordone viene a trovarsi in una situazione di improvvisa compressione, provocando in poco tempo danni neurologici o morte fetale; sono pertanto da considerarsi vere e proprie emergenze ostetriche.

La diagnosi è clinica, mediante esplorazione vaginale, ancora più agevole se dopo rottura delle membrane, poiché si riconosce facilmente l'ansa del cordone davanti alla parte presentata, già prolassata in vagina. È anche possibile una diagnosi prenatale con indagine ecografia e color Doppler.

Il trattamento di questo tipo di incidente consiste nel mettere la paziente nella posizione di Trendelenburg, allo scopo di dislocare dal bacino la parte presentata e/o tenere o spingere la mano in vagina per evitare un ulteriore prolasso e per alleviare la pressione esercitata, dalla parte presentata, sul funicolo; ma una valida alternativa è la somministrazione di terapia in bolo del farmaco tocolitico atosiban<sup>338</sup> che, rilassando quasi immediatamente l'utero, fa diminuire in poco tempo (in media 2-3 minuti) la pressione sul cordone, evitando manovre ostetriche manuali e permettendo il ricorso al taglio cesareo che, in ogni caso, diventa comunque un'urgenza in presenza di prolasso.

La mortalità perinatale è stimata intorno al 10-13%.<sup>294</sup> Gli accertamenti anatomo-patologici non sono specifici, il cordone mostra solo una congestione acuta, dilatazione della vena ombelicale e in alcuni casi un danno localizzato nella zona compressa.

## Inserzione velamentosa

Nell'inserzione velamentosa<sup>294 308</sup> il cordone si inserisce sulle membrane libere della placenta e i vasi ombelicali decorrono isolatamente, senza la protezione della gelatina di Wharton, tra amnios e corion per un tratto più o meno lungo, a seconda che l'inserzione sia a pochi centimetri dal margine placentare o lontano da esso verso l'apice delle membrane; la prima situazione è molto più comune rispetto alla seconda, considerata estrema. In queste condizioni la vulnerabilità dei vasi aumenta notevolmente e sono facilmente suscettibili a trombosi, compressione, interruzione, rottura o altri traumi, particolarmente dopo rottura delle membrane quando anche la protezione del liquido amniotico viene persa.

In caso di rottura dei vasi, il feto può andare incontro a danni neurologici o a morte fetale. L'emorragia, in forma acuta o cronica, è un evento raro, che si verifica in media una volta su 50 inserzioni velamentose, ma in questi casi la mortalità è molto alta, stimata intorno al 58-73%.<sup>339 340</sup>

L'esame della placenta è essenziale per documentare il tipo di inserzione, la presenza di vasi velamentosi e i relativi segni patologici (trombosi, occlusioni, emorragie). All'esame macroscopico il parenchima risulta pallido. Studi istologici hanno evidenziato che i vasi velamentosi sono adesi al corion solo grazie a fibre di collagene; questo spiega perché la rottura dei vasi è frequente in casi di corionamniosite.

L'inserzione marginale non presenta le stesse problematiche dell'inserzione velamentosa, ma risulta comunque associata a tracciati alterati del battito fetale, ritardo di crescita, basso peso alla nascita, basso indice di Apgar e distress fetale. L'inserzione velamentosa, così come l'inserzione marginale, si riscontra più comunemente nei gemelli.<sup>341</sup>

### Lesioni rare del cordone

L'*ematoma* del cordone ombelicale appare come un rigonfiamento a forma di fuso, di colore rosso scuro con congestione di sangue in seguito a un versamento nella gelatina di Wharton.<sup>294</sup> La presenza di ematomi nel cordone ombelicale è una condizione estremamente rara (1 su 5.000-13.000 parti); quando sono presenti però possono causare severi danni neurologici e anche morte fetale in più del 50% dei casi.<sup>342-344</sup> Negli ematomi di grosse dimensioni, la morbilità e la mortalità sono dovute essenzialmente alla perdita di sangue; negli ematomi di piccole dimensioni le conseguenze per il feto sono secondarie alla compressione dei vasi da parte dell'ematoma stesso. Gli ematomi possono svilupparsi in seguito a traumi e sono pertanto associati più spesso a cordoni corti, cordoni lunghi, inserzioni velamentose e intrecci del funicolo, ma possono essere causati anche da anomalie inerenti ai vasi ombelicali (casi di aneurismi, varici, cisti, emangiomi che si rompono e sanguinano) o da tecniche diagnostiche invasive; in molti casi la causa primaria rimane sconosciuta. L'esame Doppler può sospettare la presenza di ematoma per il riscontro dell'aumento della resistenza vascolare.

In letteratura sono stati descritti casi di *aneurisma* dei vasi ombelicali, generalmente della vena, associati per lo più a inserzione anomala del cordone o ad arteria singola;<sup>344-345</sup> la presenza dell'aneurisma con la sua dilatazione può portare a compressione o rottura dell'altro vaso e successiva formazione di ematoma. Le conseguenze riscontrabili sono relative a ritardo di crescita, danno neurologico e MEF.

La *trombosi della vena ombelicale* è riscontrata in genere in associazione con altri incidenti del cordone ombelicale quali compressione, torsione, costrizione e/o ematoma del cordone ombelicale e con alcune patologie materne.<sup>346-349</sup> Abrams nel 1985 segnalava tre casi di trombosi della vena ombelicale, riscontrati ecograficamente per sospetta morte fetale.<sup>347</sup> La diagnosi istopatologica fornisce una serie di elementi caratterizzanti.<sup>350</sup> La trombosi si associa a un'alta mortalità perinatale.

La *rottura del cordone* è un incidente grave che si può verificare al momento del parto per strappamento (parto precipitoso o brevità assoluta di funicolo) o per rottura di formazioni vascolari anomale (l'inserzione velamentosa è l'evento antecedente più frequente).<sup>294-351-352</sup> Sono stati riportati anche casi conseguenti a severe funisiti necrotizzanti. La lesione si verifica più spesso dal lato dell'inserzione placentare che rimane la sede dell'emorragia e della formazione dell'ematoma. Le conseguenze di questa patologia acuta sono estremamente gravi: emorragia fetale che porta inevitabilmente a MEF o grave anemia nei neonati che sopravvivono. All'esame anatomico-patologico la placenta risulta pallida, indice di grave anemia fetale.

### Arteria ombelicale singola

In meno dell'1% dei cordoni di gravidanze singole e in circa il 5% dei cordoni di gravidanze gemellari, una delle due arterie, più spesso quella sinistra, può coinvolgere già nelle primis-

sime fasi della gestazione (atrofia) o non formarsi affatto (agenesia), producendo un cordone con solo due vasi. Il riscontro in epoca prenatale è ecografico, essendo i vasi ben visibili; la vena è usualmente circa il doppio dell'arteria e la presenza di soli due vasi è quindi indicativo di una singola arteria. Questa condizione è frequentemente associata nel 20-50% dei casi a complicazioni (malformazioni fetali multiple, aneuploidie, ritardo di crescita, difetti del sistema nervoso, spina bifida e anomalie placentari) come peraltro avviene nei casi di persistenza della vena ombelicale di destra.<sup>294</sup> La mortalità perinatale nei feti con arteria singola è intorno al 20%.<sup>353</sup> Due terzi di queste si verificano in utero. Questo tipo di anomalia è stata riscontrata in associazione a torsione ombelicale e a riduzione della gelatina di Wharton.<sup>330 354</sup>

### Frequenza degli incidenti ombelicali «in toto»

In letteratura non sono molti i lavori che indagano le morti endouterine fetali causate da incidenti del cordone ombelicale. Bateman,<sup>355</sup> in una valutazione dei rischi di morte fetale in relazione all'età materna, riportava che le complicità del cordone ombelicale variano tra il 18,4 e il 20,7% e aumentano con l'età.

Da una revisione narrativa si evince una percentuale variabile dal 2,5 all'11,9% di MEF causate da incidenti del cordone ombelicale. In alcuni casi, però, l'attribuzione della causa delle MEF a difetti del cordone deriva da una mancata identificazione della causa reale.<sup>356</sup>

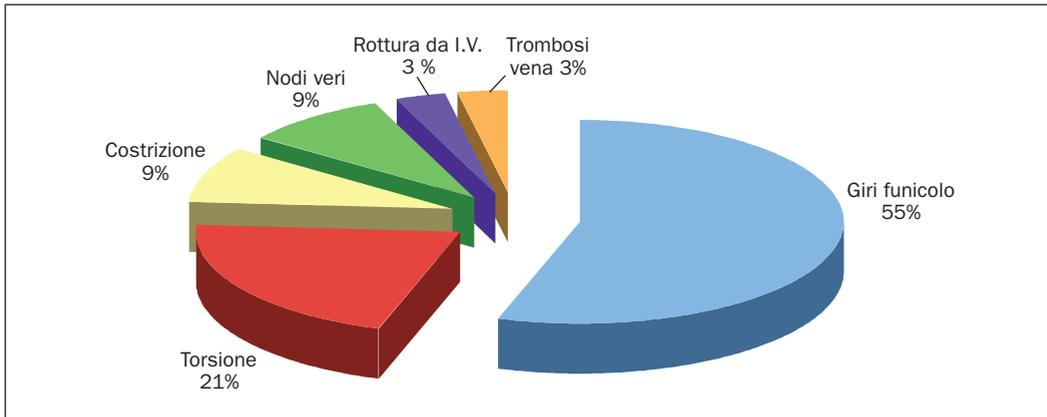
In uno studio<sup>352</sup> sull'incidenza e le cause relative a 217 casi di MEF avvenute in un periodo di 13 anni (tabella 11.4), è stato osservato che il 15,6% di esse erano riconducibili a incidenti del cordone e, valutate singolarmente anno per anno, si è evidenziato un contributo crescente di tale patologia (da un iniziale 11% nel 1994 al 35% nel 2006).

L'incremento osservato potrebbe essere riconducibile, almeno in parte, alla diminuzione delle altre cause (più facilmente diagnosticabili e controllabili), ma non è trascurabile l'ipotesi che lo stesso sia associato alla diversa composizione della popolazione (la frequenza di gestanti straniere passa dall'8 al 23%). Differenziando le gravidanze singole dalle plurime, nelle prime le morti fetali da incidenti del cordone sono significativamente più frequenti rispetto alle seconde (18,4% vs. 2,6%). Questa differenza farebbe ipotizzare che alcuni incidenti del cordone (giri di funicolo, nodi veri e torsioni, ecc.) siano più frequenti in gravidanze singole, dove il feto avrebbe maggiore libertà di movimento. Nelle gravidanze plurime prevale la sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS) e la patologie da insufficienza placentare.

Tabella 11.4

Casi di morte endouterina fetale relativi a incidenti del cordone ombelicale

	Gravidanza		X <sup>2</sup>
	Singola (179 casi)	Multipla (38 casi)	p-value
Giri funicolo	18 (10,0%)	1 (2,6%)	0,289
Torsione	7 (3,9%)		–
Costrizione	3 (1,6%)		–
Nodi veri	3 (1,6%)		–
Rottura da inserzione velamentosa	1 (0,5%)		–
Trombosi della vena	1 (0,5%)		–
Totale funicolo	33 (18,4%)	1 (2,6%)	0,026



**Figura 11.5**  
MEF riconducibili a «incidenti del cordone» in gravidanze singole (n = 33)

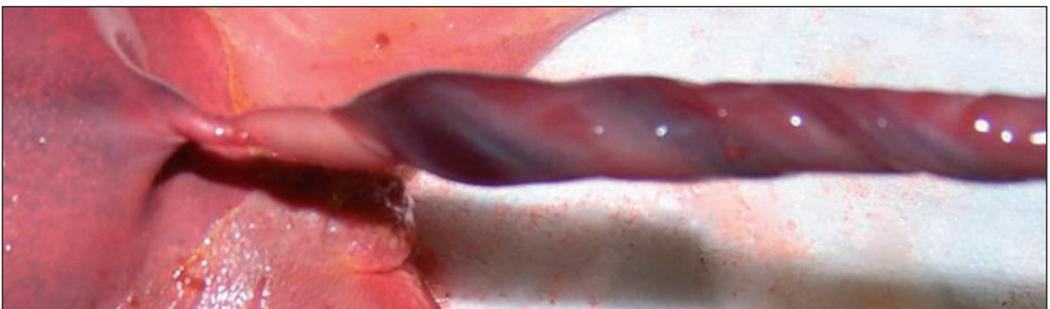


**Figura 11.6**  
MEF a 40 settimane (secondigravida, primipara, 35 anni); nodo vero serrato in funicolo di 90 cm implicato in tre giri di funicolo intorno al collo, assenza di spiralizzazione



**Figura 11.7**

MEF a 38 settimane (quartigravida, secondipara, 35 anni); funicolo con accentuata spiralizzazione e nodo vero serrato + giri di funicolo intorno al collo e a bandoliera, lunghezza 98 cm



**Figura 11.8**

MEF a 28 settimane (primigravida, nullipara, 30 anni); costrizione del funicolo in sede preombelicale (diametro 1,5 mm), lunghezza 35 cm, inserzione marginale

All'interno del gruppo delle MEF da incidenti del cordone, le percentuali dei diversi tipi di incidenti sono riportati nella figura 11.5.

Nelle figure 11.6-11.8 sono riportati tre incidenti di cordoni riferiti a MEF; in due cordoni eccessivamente lunghi si riscontravano nodi, giri di funicolo e un'eccessiva spiralizzazione; nell'altro una marcata costrizione.

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con incidenti del cordone**

Per quanto il cordone ombelicale possa essere un organo estremamente interessante, esso è rimasto uno dei meno indagati nell'ambito della natimortalità; non tanto per uno scarso interesse degli autori, quanto principalmente per altre due condizioni: 1) gli incidenti del cordone erano considerati infrequenti e/o del tutto accidentali nella storia delle MEF, tanto da non ricevere particolare attenzione; 2) in parte erano ritenuti un artefatto, piuttosto che una causa reale di morte fetale. Sebbene siano ormai riconosciuti come possibile causa primaria, ancora oggi vi sono pochi studi<sup>354 355 357 358</sup> indirizzati a valutazioni complessive sulla loro incidenza nella natimortalità; i lavori in letteratura fanno riferimento per lo più a case report.

È da evidenziare che, da un punto di vista diagnostico, gli incidenti del cordone rimangono caratterizzati tuttora da varie problematiche: a) difficoltà diagnostica in fase prenatale; b) imprevedibilità della presentazione dell'incidente; c) difficoltà nell'identificare una singola responsabilità; d) infine non è da escludere una difficoltà diagnostica anche in fase post-partum.

Tra le patologie del cordone che si possono evidenziare durante la gravidanza o durante il travaglio e/o il parto, alcune condizioni accidentali, che agiscono specificatamente durante il travaglio o perché si aggravano o perché si manifestano per la prima volta in quell'occasione (giri di funicolo, nodi veri, torsione, coartazione, prolasso, rottura velamentosa, ecc.), possono costituire un'importante causa di morte endouterina fetale, generalmente improvvisa e imprevedibile non diagnosticabile tempestivamente se non in casi eccezionali. Alcuni di questi incidenti sono strettamente associati tra loro: un'eccessiva spiralizzazione e torsione è spesso associata a costrizioni; giri di funicolo, grovigli e nodi sono frequentemente visti in cordoni lunghi.

La possibilità di una diagnosi prenatale viene dalle crescenti potenzialità strumentali delle indagini ultrasonografiche e di velocimetria Doppler che permettono lo studio del cordone ombelicale sia da un punto di vista morfo-biometrico che funzionale valutando i flussi del sangue all'interno dei vasi. La determinazione sonografica dell'indice di spiralizzazione (UCI) che ben si correla a varie patologie, ne è l'esempio più evidente.<sup>306-308 323 324</sup> L'applicazione di queste tecniche permette di valutare ciò che fino a poco tempo fa era diagnosticabile solo in fase post-partum.

In ogni caso, per l'attribuzione certa di una morte fetale ad incidenti del cordone, si richiede l'accertamento istopatologico. Secondo alcuni autori è necessario dimostrare sia l'occlusione e/o interruzione del cordone che i danni ipossici tissutali ed escludere infine altre cause. È ben noto che, in seguito ad una riduzione o cessazione del flusso sanguigno attraverso i vasi ombelicali, la morte del feto avviene quasi sempre per ipossia; è quanto si verifica nella lacerazione traumatica di un cordone troppo corto o nella rottura dei vasi ombelicali in caso di inserzione velamentosa, in seguito a un'emorragia importante. Lo stesso tipo di danno si può verificare anche per processi patologici che rendono il cordone più fragile, quale una funisite necrotizzante, un'aneurisma, un'emangioma, o un trauma diretto dovuto a prelievo di sangue fetale o amniocentesi. Se si è verificata un'emorragia prenatale massiva si può avere shock ipovolemico e asfissia grave prima del parto o alla nascita. Nel caso di una interruzione intermittente dell'apporto sanguigno, la situazione può venire tollerata dal feto per un lungo periodo, ma comunque comporta un'ipossia graduale con acidosi, ipotensione fetale, aritmia e arresto cardiocircolatorio. Se alcune situazioni (anomale spiralizzazione o lunghezza, inser-

zione velamentosa, nodi veri, giri di funicolo, arteria ombelicale singola) sono facilmente diagnosticabili a un attento esame istopatologico, altre, quali groviglio o prolasso, lo sono meno presentando segni di aspecificità (compressione, dilatazione della vena).

Nella riconsiderazione dell'importanza del cordone per il benessere fetale, alcuni autori<sup>359</sup> sostengono che la sua valutazione (compresa la misurazione dell'indice di spiralizzazione) debba rientrare negli esami di routine post-partum di ogni gravidanza, fisiologica e non.

Da quanto esposto, si può concludere che: a) la possibilità di applicare interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con incidenti del cordone (dove siano stati documentati con esami ecografici e Doppler, o anche con diagnosi clinica nel caso di procidenza e/o prolasso) appare limitata alla sola programmazione del taglio cesareo; b) non esistono misure preventive non avendo una conoscenza completa dei fattori di rischio; c) in presenza di un fattore di rischio (casi di incidenti del cordone nelle gravidanze precedenti) non esistono misure per prevenirlo e modificarlo.

---

#### Elementi per l'audit clinico degli incidenti del cordone ombelicale

---

##### *Indagine delle cause*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra incidenti del cordone ombelicale e nato morto è opportuno:

- definirne la lunghezza (troppo corto/troppo lungo)
- verificare l'ipospiralizzazione o l'iperspiralizzazione tramite UCI (umbilical cord index)
- verificare la presenza di nodi veri, torsione, costrizione, giri intorno al collo
- riscontrare una inserzione velamentosa
- riscontrare una rottura di cordone o dei vasi ombelicali
- diagnosticare una procidenza o prolasso
- accertare mediante indagine istopatologica la presenza di: arteria singola, ematoma, aneurisma, trombosi o qualsiasi altra anomalia
- verificare un'emorragia fetale
- verificare i danni ipossici tissutali
- riscontrare segni di compressione e occlusione (o di dilatazione della vena)
- prendere in considerazione eventuali associazioni di più riscontri
- considerare casi di incidenti di cordone in gravidanze pregresse

##### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente di un possibile rischio di ricorrenza, anche se i dati su questa possibilità sono a tutt'oggi mancanti

---

## *Emorragia feto-materna\**

La placenta umana è di tipo emocoriale. Il sangue materno viene portato alla placenta dalle arterie utero-placentari che derivano dalla modificazione anatomica-funzionale delle arterie spiraliformi. Durante l'impianto, le arterie spiraliformi vengono interrotte dal rivestimento esterno della placenta (il cosiddetto «guscio trofoblastico») e aderiscono alla sua superficie perforandolo. Il sangue materno aggetta così dal lume vascolare direttamente nello spazio intervillare placentare, garantendo la base per il passaggio di gas e nutrienti tra madre e figlio.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Laura Avagliano, Arialdo Vernocchi e Mauro Buttarello.

Gli scambi sono attuati grazie al flusso lento e laminare del sangue materno sulla superficie dei villi coriali fetali che in esso sono immersi. All'interno dei villi scorrono i vasi ematici fetali, che nel loro insieme rappresentano il «circolo distale fetale». Le due circolazioni ematiche quindi, pur essendo in stretto contatto tra loro, rimangono sempre nettamente separate.

L'emorragia fetto-materna (EFM) è dovuta alla perdita di integrità della «barriera fisiologica» fra la circolazione fetale e quella materna. La rottura dei vasi fetali e dei villi che li contengono, infatti, causa una soluzione di continuo tra i due compartimenti. Tale evento è in grado di causare la morte del feto.<sup>360</sup> Rispetto alle altre cause di morte intrauterina, che sono generalmente multifattoriali, l'EFM rappresenta invece una condizione singola e specifica in grado di causare il decesso.

Teoricamente il contatto tra le due circolazioni dovrebbe essere un evento raro; in realtà nel 75% delle gravidanze si riscontra, con test di laboratorio, il passaggio di piccoli volumi di sangue fetale nel circolo materno;<sup>361</sup> la maggior parte di queste piccole emorragie risulta asintomatica. È possibile che una parte delle cosiddette «trombosi intervillari» o «ematomi intervillari», spesso rilevate all'esame anatomico-patologico, sia l'espressione morfologica di queste piccole EFM, e non rappresenti, come a lungo considerato, un'alterazione della coagulazione materna. L'incidenza di EFM in gravidanza è, in base agli studi e a seconda del cut-off di sangue fetale considerato, di 3/1000 per un volume di 30 ml di sangue fetale riscontrato in quello materno,<sup>362</sup> e di quasi 1/1000 considerando 80 ml.<sup>363</sup> I massivi passaggi di sangue fetale in quello materno hanno generalmente gravi conseguenze, ne è testimonianza il loro riscontro nel 5-14% dei feti deceduti in utero.<sup>364</sup>

Se escludiamo il parto e il secondamento, che sono momenti noti di scambio tra le due circolazioni, in gravidanza l'EFM può essere provocata da eventi patologici, traumatici o iatrogeni:

- *patologie placentari*: la presenza di corangioma, placenta praevia e coriocarcinoma sono state segnalate come possibili cause di emorragie fetto-materna;<sup>365</sup>
- *traumi addominali*: è stata dimostrata un'incidenza di emorragia fetto-materna superiore in gravidanze complicate da trauma addominale rispetto ai controlli; l'incidenza aumenta se la placenta ha una localizzazione anteriore;<sup>366</sup>
- *compromissione cronica del circolo ematico*: la diminuzione della perfusione placentare tipica del ritardo di crescita intrauterino è una condizione predisponente alla emorragia fetto-materna, come i distacchi cronici e gli stati di trombofilia del circolo materno-fetale;<sup>367</sup>
- *amniocentesi con passaggio trasplacentare dell'ago*: nel 1986 Herrmann ha riscontrato una incidenza di sanguinamento trasplacentare in seguito ad amniocentesi pari a 1,5%,<sup>368</sup> anche se il rischio di perdita fetale post-amniocentesi risulta indipendente dall'attraversamento della placenta.<sup>369</sup> È stata considerata come potenziale causa di EFM anche l'amniocentesi effettuata nel terzo trimestre di gestazione per la valutazione della maturità polmonare fetale.<sup>363</sup> Gli studi riportati in letteratura sono stati effettuati alcuni anni orsono e i miglioramenti registrati nell'adozione della tecnica potrebbero aver ridotto la forza dell'associazione;
- *prelievo dei villi coriali*: Warren nel 1985, in una casistica di 161 prelievi di villi coriali, ha riportato una incidenza di emorragia fetto-materna del 49%.<sup>370</sup> Questa percentuale comunque valuta la positività di test laboratoristici e non l'insorgenza di problematiche cliniche. Possono essere sviluppate considerazioni analoghe a quelle svolte per l'amniocentesi sulla mancanza di una bibliografia più recente;
- *versione cefalica con manovre esterne*: singoli report, peraltro molto datati, hanno segnalato la possibilità di trasfusione fetto-materna da danno placentare in corso di manovre esterne di versione fetale eseguite per presentazione podalica.<sup>371 372</sup> È suggerita la somministra-

zione di immunoprofilassi antiD nelle pazienti con fattore Rh negativo che vengano sottoposte a tale manovra;<sup>373</sup>

- *emorragie da movimenti fetali*: una segnalazione, che si può considerare di valore aneddotico,<sup>374</sup> ha riportato due casi di dolore e sanguinamento vaginale materno causati da ripetuti movimenti fetali contro una precisa area placentare;
- spontanea/inspiegata.

Dal punto di vista clinico, l'EFM massiva generalmente si associa a perdite ematiche vaginali e dolore addominale; in alcuni casi però può avvenire in maniera silente, in gravidanze apparentemente fisiologiche e senza cause predisponenti.<sup>363</sup>

Il sangue fetale porta all'immunizzazione materna verso gli alloantigeni fetali. Gli alloanticorpi materni appartenenti alle IgG possono attraversare la placenta e indurre distruzione delle emazie fetali. Nel feto, quindi, la prima conseguenza è l'anemia severa, che può insorgere, anche indipendentemente dagli anticorpi materni, per perdita consistente di volume ematico fetale. La morte avviene poi per shock ipovolemico, insufficienza cardiaca e idrope. Se la diagnosi viene posta prima del decesso, è necessaria un'immediata trasfusione intrauterina per permettere la sopravvivenza del bambino. Nella madre, se vi è una incompatibilità di fattore Rh si può verificare l'alloimmunizzazione feto-materna Rh (D); raramente, se le cellule fetali sono antigenicamente incompatibili, si possono avere delle gravi conseguenze come coagulazione intravascolare disseminata e insufficienza renale.

Le cellule del feto sono in grado di sopravvivere nella circolazione materna per diversi giorni dal momento dell'emorragia, la loro ricerca deve essere effettuata routinariamente in tutti i casi di idrope o di morte fetale o di anemia neonatale.

È importante ricordare che al momento del parto e del secondamento è frequente la trasfusione tra le due circolazioni. Il prelievo di un campione ematico alla madre va quindi effettuato al momento della diagnosi di decesso fetale e non dopo il parto.

### Metodiche diagnostiche

Metodo qualitativo delle rosette anti-D

Per soli fini di screening qualitativo è possibile utilizzare il metodo delle rosette anti-D che consente la ricerca di emazie fetali nel sangue materno qualora il feto sia D-positivo e la madre D-negativa.

Il metodo si basa sulla ricerca microscopica a piccolo ingrandimento (10×) di eventuali rosette dopo aver aggiunto siero commerciale anti-D e «cellule indicatrici» D-positive.

Sebbene il numero di rosette possa grossolanamente essere correlato all'entità della EFM, si tratta di un metodo qualitativo da usarsi solo come screening, con una sensibilità intorno a 12,5 ml di sangue fetale. In caso di positività dovrà essere perciò completato con una procedura adatta al conteggio delle emazie fetali.

Metodo semiquantitativo di gel agglutinazione

Il principio di questo metodo è basato sul consumo di anticorpi anti-D da parte di emazie fetali D-positive. Il metodo prevede l'incubazione del sangue materno con anticorpi anti-D forniti nel kit.

Se sono presenti emazie fetali D-positive, si avrà l'adsorbimento degli anticorpi durante l'incubazione. Dopo centrifugazione gli anticorpi che residuano nel surnatante vengono testati con «cellule indicatrici» D-positive utilizzando il test indiretto all'antiglobulina (Coombs). La

quantità di anti-D consumati durante l'incubazione è tanto più elevata quanto maggiore è la concentrazione di emazie fetali ed è inversamente correlata all'entità della reazione indicatrice: una reazione debole significa che una maggior quantità di anti-D è stata adsorbita.

La concentrazione delle cellule fetali viene ricavata (in via semiquantitativa) per comparazione dell'intensità della reazione con una curva standard. La sensibilità di questo metodo è pari a circa 0,2% di emazie D-positive (10 ml di sangue fetale).<sup>375</sup>

#### Metodo quantitativo di Kleihauer-Betke

Il metodo tradizionale per il conteggio delle emazie fetali è quello descritto per la prima volta nel 1957 da Kleihauer, Braun e Betke.<sup>376</sup> Si tratta di un metodo citochimico che, su uno striscio di sangue materno, consente di differenziare le emazie dell'adulto dalle emazie fetali sfruttando la maggior resistenza di queste ultime all'eluzione in ambiente acido.

Quando le emazie sullo striscio sono incubate in ambiente acido, l'emoglobina A contenuta nelle emazie materne viene solubilizzata conferendo agli eritrociti l'aspetto di «cellule fantasma». Al contrario le emazie contenenti emoglobina F (fetale) trattengono la loro emoglobina e appariranno colorate quando contrastate con un colorante eosinico. L'entità dell'EFM si può ricavare dalla percentuale di emazie fetali.

La dose standard di immunoglobuline anti-D da somministrare alla madre è compresa fra 200 microgrammi (1000 UI) e 330 microgrammi (1650 UI). Con 300 microgrammi si hanno anticorpi sufficienti per impedire la sensibilizzazione causata dal passaggio di un volume di sangue fetale fino a circa 30 ml.<sup>377</sup> In tal caso, assumendo che il volume di sangue materno sia pari a 5 l, il livello necessario di sensibilità analitica del metodo di conteggio deve essere tale da rilevare le emazie fetali a una concentrazione non superiore allo 0,6% delle emazie totali. Per raggiungere accuratezza e precisione sufficienti a questa concentrazione è necessario contare almeno 2000 cellule complessive.<sup>377</sup> Ulteriori 100 microgrammi di anti-D dovrebbero essere iniettati alla madre a ogni incremento dello 0,2% di emazie fetali.<sup>377</sup>

Questo metodo pur essendo clinicamente valido risulta indaginoso e soffre di imprecisione e soggettività nell'interpretazione. Tende inoltre a sovrastimare l'entità dell'EFM poiché una certa quota di emazie materne contenenti HbF (le cosiddette «F cells») verrebbero contate come cellule fetali,<sup>378,379</sup> e si avrebbe come conseguenza una inappropriata somministrazione di immunoglobuline anti-D nelle madri D-negative.

#### Metodo quantitativo citofluorimetrico

Per superare le limitazioni dei metodi precedenti sono stati proposti metodi alternativi basati sulla quantificazione citofluorimetrica delle emazie fetali identificabili con l'uso di anticorpi monoclonali rivolti contro le catene gamma dell'emoglobina, catene che differenziano l'HbF dall'HbA. La discriminazione fra emazie fetali ed emazie materne contenenti HbF (F cells) si basa su una minor espressione dell'HbF in queste ultime cellule. Per distinguere le due popolazioni in base all'intensità del segnale fluorescente è indispensabile un'accurata identificazione della soglia (gating) e l'uso di adeguati controlli.

Questo metodo basato su un solo anticorpo contro HbF si è tuttavia dimostrato difficile da gestire soprattutto nei casi caratterizzati da una notevole presenza di cellule F, come nella persistenza ereditaria di HbF, nell'anemia a cellule falciformi o in alcune varianti talassemiche.<sup>380</sup>

Un'alternativa consiste nell'uso di anticorpi rivolti verso antigeni gruppoematici quando siano note le differenze fra feto e madre. Un metodo di pratica applicazione consiste nell'uso di anticorpi anti-D nel caso di feto D-positivo e madre D-negativa. Questo metodo avrebbe una

sensibilità nell'individuare la presenza di sangue fetale superiore rispetto al metodo basato sugli anticorpi verso l'HbF (rispettivamente 0,75 contro 0,96 ml).<sup>381</sup> Anche questo metodo presenta dei limiti, il principale è la sua utilizzabilità solo nei casi di feto D-positivo e madre D-negativa, inoltre il test può risultare falsamente negativo nel caso il sangue fetale abbia un antigene D debole (Du) o nel caso di recente somministrazione di Ig anti-D che possono mascherare gli antigeni sulle emazie fetali.

Per ovviare ad alcuni di questi problemi sono stati proposti metodi basati sull'uso contemporaneo di più anticorpi e analisi multicolore. Fra i metodi commercialmente disponibili sono stati ottenuti risultati interessanti con il « Fetal cell count kit».<sup>382</sup>

Questo metodo usa una combinazione di anticorpi monoclonali contro HbF e di anticorpi policlonali verso un isoenzima dell'anidrasi carbonica (CA II) che è pienamente espresso soltanto dopo la nascita (raggiunge i livelli dell'adulto dopo i 6 mesi di vita extrauterina), mentre è praticamente assente nelle emazie fetali.

In questo modo è possibile distinguere tre popolazioni: le emazie materne contenenti HbA (HbF-, CA II+), le emazie fetali positive per la sola HbF (HbF+, CA II-), e le cellule F di origine materna che risultano invece doppio-marcate (HbF+, CA II+). Questo metodo con il doppio anticorpo si è dimostrato sensibile, preciso ed esente da interferenze dovute a cellule F materne anche quando presenti a elevata concentrazione.<sup>382</sup> Il limite di sensibilità è stimato fra 0,02 e 0,03% analizzando rispettivamente 200.000 o 100.000 eventi complessivi.

La precisione e la riproducibilità dei metodi citofluorimetrici è risultata sempre superiore a quella del metodo microscopico nonostante i tentativi di standardizzazione di quest'ultimo.<sup>383</sup> Ciò è spiegabile da un lato su base statistica (in citometria viene contato un maggior numero di cellule e questo consente di apprezzare meglio gli eventi rari) e dall'altro per la maggior obiettività in quanto non strettamente correlato all'esperienza di chi esegue il conteggio microscopico.

Metodi separativi per il dosaggio delle emoglobine

I metodi separativi per il dosaggio delle emoglobine A, F e A2 sono di tipo elettroforetico, cromatografici a scambio ionico e HPLC (Cromatografia Liquida ad Alte Prestazioni).

---

### Elementi per l'audit clinico dell'emorragia feto-materna

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

Per valutare l'esistenza di associazione causale tra la diagnosi di emorragia feto-materna e nato morto è opportuno:

- valutare l'esistenza anamnestica di un trauma addominale
- valutare l'eventuale esistenza di una restrizione di crescita fetale (vedi algoritmo specifico) e distacchi cronici della placenta
- valutare anamnesi positiva per diagnostica prenatale invasiva (amniocentesi o villocentesi) o di versione cefalica esterna
- valutare presenza anemia fetale (emocromo su sangue funicolare)
- valutare entità dell'emorragia con metodo citofluorimetrico (quando possibile). Ricordare che è opportuno che il prelievo sia stato effettuato prima dell'espulsione del feto
- valutare attentamente l'istologia placentare

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul basso rischio di ricorrenza

---

Purtroppo nessuno di questi metodi raggiunge un grado di precisione tale da poter verificare basse modificazioni «temporali» da incremento della HbF del feto nel sangue della madre, che sintetizza una sua HbF, non distinguibile con questi metodi da quella fetale.

Tali metodologie attualmente largamente usate per lo studio delle emoglobinopatie non rivestono purtroppo a tutt'oggi un loro utilizzo clinico efficace nelle emorragie feto-materne.

## BIBLIOGRAFIA

- Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117: 168-83.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Special problems of multiple gestations. Educational Bulletin No. 253. Washington DC, ACOG, 1998.
- Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 168-71.
- Johnson CD, Zhang J. Survival of other fetuses after a fetal death in twin or triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 698-703.
- Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, et al. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986; 158: 237-41.
- Alexander GR, Kogan M, Martin J, et al. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 114-25.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Pattern No. 12. Washington, DC, ACOG, 2000
- Lin C-C, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction. Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
- Hamilton EF, Platt RW, Morin L, et al. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 682-85.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin No. 56. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869-83.
- Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 912-4.
- Sivan E, Maman E, Homko CJ, et al. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 91-4.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-42.
- Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002; 5: 8-14.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Technical Bulletin No. 115. Washington, ACOG, 1988.
- Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, et al. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1467-73.
- Gilbert WM, Davis SE, Kaplan C, et al. Morbidity associated with prenatal disruption of the dividing membrane in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 623-30.
- Bianco AT, Stone J, Lapinski R, et al. The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies. *Am J Perinatol* 1996; 13: 135-8.
- Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, et al. Twin vs singleton pregnancy, clinical characteristics and latency periods in preterm premature rupture of membranes. *J Reprod Med* 1999; 4: 616-20.
- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271-9.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
- Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341: 660-6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. ACOG Technical Bulletin No. 206. Washington: ACOG, 1995.
- Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, et al. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 1990; 76: S85-9.
- Tan H, Wen SW, Walker M, et al. The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 327-32.
- National Center for Health Statistics, National Vital Statistics Reports, vol. 51, no 2, December 18, 2002. <http://www.cdc.gov/nchs>.
- Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, et al. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6: 7-11.
- Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 28-36.
- Gardner O, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 553-7.
- Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin

- testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 561-6.
31. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-77.
  32. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1173-8.
  33. Blickstein I, Keith LG. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 170-4.
  34. Demissie K, Ananth C, Martin J, et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 474-80.
  35. Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 570-4.
  36. Gonzalez-Quintero VH, Luke B, O'Sullivan MJ, et al. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 813-7.
  37. Eglowstein M, D'Alton ME. Intrauterine demise in multiple gestation: theory and management. *J Matern Fetal Med* 1993; 2: 272-5.
  38. Kilby MD, Govind A, O'Brien PM. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 107-9.
  39. Rydhstroem H. Pregnancy with stillbirth of both twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 25-32.
  40. Gonen R, Heyman E, Asztalos E, et al. The outcome of triplet gestations complicated by fetal death. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 175-8.
  41. Borlum KG. Third-trimester fetal death in triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 6-9.
  42. Pomplmer HJ, Madjar H, Klosa W, et al. Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 205-8.
  43. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355: 1597-602.
  44. Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, et al. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child* 2002; 86: F9-15.
  45. Bajora R, Kingdom J. A case for routine determination of chorionicity and zygosity in multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1207-25.
  46. Bajora R., Wee LY, Anwar S, et al. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 2124-30.
  47. Quarello E, Ville Y. Specific aspects of monochorionic pregnancies. *Rev Prat* 2006; 56: 2239-47.
  48. Fusi L, Gordon H. Twin pregnancies complicated by single intrauterine death: problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 511-6.
  49. Zhang J, Hamilton B, Martin J, Trumble A. Delayed interval delivery and infant survival: a population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 470-6.
  50. Zhang J, Johnson CD, Hoffman M. Cervical cerclage in delayed interval delivery in a multifetal pregnancy: review of seven case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 126-30.
  51. Van Doorn HC, Van Wezel-Meijler G, Van Geijn HP, Dekker GA. Delayed interval delivery in multiple pregnancies. Is optimism justified? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 710-5.
  52. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417-26.
  53. Wee LY, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002; 7: 187-202.
  54. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 777-85.
  55. Huter O, Brezinka C, Busch G, Pfaller C. The «vanishing twin». *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 989-92.
  56. Kurmanavicius J, Hedisch G, Huch R, Huch A. Umbilical artery blood flow velocity waveforms in twin pregnancies. *J Perinat Med* 1992; 20: 307-12.
  57. Yamada A, Kasugai M, Ohno Y, et al. Antenatal diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome by Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1058-61.
  58. Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad A. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 211-7.
  59. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-10.
  60. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-5.
  61. Hecher K, Bregenger T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717-24.
  62. Roets E, Havenith MG, Klumper FJ, et al. Twin reversed arterial perfusion sequence. *Obstet Gynaecol* 2006; 1: 18-23.
  63. Gewolb IH, Freedman RM, Kleinman CS, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of a human pseudoacardiac anomaly. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 657-62.
  64. French CA, Bieber FR, Bing DH, Genest DR. Twins, placentas in genetics: acardiac twinning in a dichorionic, diamniotic twin gestation. *Hum Pathol* 1998; 29: 1028-31.
  65. Hanafy A, Peterson CM. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: case reports and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997; 37: 187-91.
  66. Ash K, Harman C, Gritter H. TRAP sequence – successful outcome with indomethacin treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 960-2.
  67. Tan T, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of

- minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409-19.
68. Dickinson JE. Monoamniotic twin pregnancies: a review of contemporary practice. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 474-8.
  69. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 995-1000.
  70. Bromley B, Benacerraf B. Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 415-9.
  71. Levi CS, Lyons EA, Dashefsky SM, et al. Yolk sac number, size and morphologic features in monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Can Assoc Radiol J* 1996; 47: 98-100.
  72. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 96-101.
  73. Allen VM, Windrim R, Barrett J, et al. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 931-6.
  74. Demaria F, Goffinet F, Kayem G, et al. Monoamniotic twin pregnancies: Antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 22-6.
  75. Abuhamad AZ, Mari G, Copel JA, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms in monoamniotic twins with cord entanglement. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 674-7.
  76. Wapner RJ, Waters T. Introduction and historical perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 125-31.
  77. Spitz L, Kiely EM. Conjoined twins. *JAMA* 2003; 289: 1307-10.
  78. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 941-4.
  79. Van den Brand SF, Nijhuis JG, van Dongen PW. Prenatal ultrasound diagnosis of conjoined twins. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 656-62.
  80. Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance imagine enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 553-8.
  81. Gibbs RS. The origins fo stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatal* 2002; 26: 75-8.
  82. Ahlenius I, Floberg J, Thomasson P. Sixty-six cases of intrauterine fetal deaths. A prospective study with an estensive test protocol. *Acta Ostetricia et Ginecologica Scandinavica* 1995; 74: 107-117.
  83. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, et al. The changing pattern of fetal death 1961-88. *Obstet & Gynecol* 1992; 79: 35-9.
  84. Hillier SL, Martins J, Krohn M, et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972-8.
  85. Hardy JB, Azarowicz EN, Mannini A, Medaris DN, Cooke RE. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy: Baltimore 1957-1958. *Am J Public Health* 1961; 51: 1182-8.
  86. Horn P. Poliomyelitis in pregnancy: a twenty-year report from Los Angeles County, California. *Obstet Gynecol* 1955; 6: 121-37.
  87. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med* 1996; 55: 2-7.
  88. Naeye RL, Tafari N, Judge D, Gilmour D, Marboe C. Amniotic fluid infections in an African city. *J Pediatr* 1977; 90: 965-70.
  89. Bernirschke K, Clifford SH. Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. *J Pediatr* 1959; 54: 11-8.
  90. Bernirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1960; 99: 714-21.
  91. Blanc W. Pathways of fetal and early neonatal infection. *J Pediatr* 1961; 59: 473-96.
  92. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA, Ribella. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 268-311.
  93. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
  94. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol* 2001; 6: 183-88.
  95. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 73-9.
  96. Greenwood AM, D'Alessandro U, Sisay F, Greenwood BM. Treponemal infection and the outcome of pregnancy in a rural area of the Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1992; 166: 842-6.
  97. Folgosa E, Osman NB, Gonzalez C, Hagerstrand I, Bergstrom S, Ljungh A. Syphilis seroprevalence among pregnant women and its role as a risk factor for stillbirth in Maputo, Mozambique. *Genitorin Med* 1996; 72: 339-42.
  98. Watts TE, Larsen SA, Brown ST. A case control study at a teaching hospital in Zambia, 1979-80: serological investigations for selected infectious agents. *Bull World Health Organ* 1984; 62: 803-8.
  99. Ratnam AV, Din SN, Hira SK, Bhat GJ, Wachu DS, Rukmini A, et al. Syphilis in pregnant women in Zambia. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 355-8.
  100. Congenital syphilis-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 573-7.
  101. Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD, Fong DWI, Margraf LR, Zeray F et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 126-33.
  102. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255: 3394-6.
  103. Shirts S, Brown M, Bobitt J. Listeriosis and borreliosis as causes of antepartum fever. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 256-61.
  104. Schlesinger P, Duray P, Burke B, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the lyme disease spirochete *Borrelia burgdoferi*. *Ann Intern Med* 1985; 103: 67-8.

105. MacDonald A, Beach J, Burgdofer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. *NY State J Med* 1987; 87: 615-6.
106. MacDonald AB. Gestational lyme borreliosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 657-77.
107. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousands prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 367-74.
108. Mhalu FS, Matre R. Serological evidence of lyme borreliosis in Africa: results from studies in Dar Es Salama, Tanzania. *East Afr Med J* 1996; 73: 583-5.
109. Melkert PW. Relapsing fever in pregnancy: analysis of high risk factors. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 1070-2.
110. Coghlan JD, Bain AD. Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus. *BMJ* 1969; 1: 228-30.
111. Chung HL, Tsao WC, Mo PS, Yen C. Transplacental or congenital infection of leptospirosis. *China Med J* 1963; 82: 777.
112. Lingam S, Marshall WC, Wilson J, Gould JM, Reinhardt MC, Evans DA. Congenital trypanosomiasis in a child born in London. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 664-74.
113. Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1976; 130: 97-103.
114. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin perinatal* 1997; 24: 1-21.
115. Skeketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med* 2001; 64: 28-35.
116. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(1 suppl): S1-90.
117. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placenta weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 232-44.
118. Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 569-76.
119. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulmer JN, Cutts F, Peshu N, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 770-8.
120. Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyrenda T. Malaria and pregnancy: placental cytokine expression and its relationship to intrauterine growth retardation. *J Infect Dis* 1999; 180: 1987-93.
121. Dorman EK, Shulman CE, Kingdom J, Bulmer JN, Mwendwa J, Peshu N, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by falciparum malaria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 165-70.
122. Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994; 343: 208-9.
123. Newman RD, Hailemariam A, Jimma D, Digifie A, Kebede D, Reitveld AE, et al. Burden of malaria during pregnancy in areas of stable and unstable transmission in Ethiopia during a non-epidemic year. *J Infect Dis* 2003; 187: 1765-72.
124. Wong S, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 853-62.
125. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 296-305.
126. Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 140-267.
127. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829-33.
128. Ades AE, Parker S, Gilbert R, Tookey PA, Berry T, Hjeltn M, et al. Maternal prevalence of toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. *Epidemiology and Infection* 1993; 110: 127-33.
129. Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the UK. *Journal of Infection* 1998; 36: 189-96.
130. Gutierrez-Zufiaurre N et al. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 512-6.
131. Cook AJC, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000; 321: 142-147.
132. Eskild A, et al. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen* 1996; 3: 188.
133. Onadeko MO, Joynson DH, Payne RA, Francio J. The prevalence of toxoplasma antibodies in pregnant Nigerian women and the occurrence of stillbirth and congenital malformation. *Afr J Med Med Sci* 1996; 25: 331-4.
134. Evengard B, Petersson K, Engman M-L, Wiklund S, Ivarsson SA, Tear-Fahnejelm K. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 127-7.
135. Osman NB, Folgosa E, Gonzales C, Bergstrom S. Genital infections in the aetiology of late fetal death: an incident case-referent study. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 258-66.
136. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-53.
137. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public

- health problem in southern France. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 592-6.
138. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 701-4.
  139. Markley KC, Levine AB, Chan Y. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 860.
  140. Stallings SP. Rocky Mountain spotted fever and pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 37-42.
  141. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 861-873.
  142. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 254-9.
  143. Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984; 2: 1033-4.
  144. Public health laboratorii service working party on fifth disease: prospective study of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *BMJ* 1990; 300: 1166-70.
  145. Skjoldstrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 476-80.
  146. Anand A, Gray ES, Brown T, Clewley JP, Cohen BJ. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-6.
  147. Brown KE. What threat is human parvovirus B19 to the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 764-7.
  148. Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, Strikas RA, Kumar ML, Kleigman RM, et al. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 663-7.
  149. Miller E, Fairley CK, Coehn BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 174-8.
  150. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001; 357: 1494-7.
  151. Skjoldstrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1595-6.
  152. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 565-618.
  153. Alford CA, Griffiths PD. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1973; 69-103.
  154. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3: 35-46.
  155. Bernirschke K, Robb J. Infectious causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 284-94.
  156. Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega JL, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 55-68.
  157. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Seim E, de Silva MC. Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 516-9.
  158. Batcup G, Holt P, Hambling MH, Gerlis LM, Glass MR. Placental and fetal pathology in Coxsackie virus A9 infection: a case report. *Histopathology* 1985; 9: 1227-35.
  159. Bates RH. Coxsackie virus B3 calcific pancarditis and hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 629-30.
  160. Frisk G, Diderholm H. Increased frequency of Coxsackie B virus IgM in women with spontaneous abortion. *J Infect* 1992; 24: 141-5.
  161. Burch GE, Sun SC, Chu KC, Sohal RS, Colcolough HL. Interstitial and coxsackievirus B myocarditis in infants and children. *JAMA* 1968; 201: 1-8.
  162. Basso NG, Fonseca ME, Garcia AG, Guardi JA, Silva MR, Outani H. Enterovirus isolation from fetal and placental tissues. *Acta Virol* 1990; 34: 49-57.
  163. Nielsen JL, Berrymann GK, Hankins GVD. Intrauterine fetal death and the isolation of echovirus 27 from amniotic fluid. *J Infect Dis* 1988; 158: 501-2.
  164. Freedman PS. Echovirus 11 infection and intrauterine death. *Lancet* 1979; 1: 96-7][Brady WK, Purdon A. Intrauterine fetal demise associated with enterovirus infection. *South Med J* 1986; 79: 770-2.
  165. Piraino FF, Sedmak G, Raab K. Echovirus 11 infections of the newborn with mortality during the 1979 enterovirus season in Milwaukee. *Wis Pub Health Rep* 1982; 97: 346-53.
  166. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256: 1904-8.
  167. Hanshaw JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Ann* 1994; 23: 124-8.
  168. Daniel Y, Gull I, Geyser MR, Lessino JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 7-16.
  169. Saetta A, Agapitos E, Dvaris PS. Determination of CMV placentitis: diagnostic application of the polymerase chain reaction. *Virchows Arch* 1998; 432: 159-62.
  170. Schwartz DA, Walzer B, Furlong B, Someren A. Cytomegalovirus in a macerated second trimester fetus: persistent viral inclusion on light and electron microscopy. *South Med J* 1990; 83: 1357-8.

171. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primari cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 307-15.
172. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 836-48.
173. Ackermann R, Stammler A, Armbruster B. Isolierung von Virus der lymphozytären choriomeningitis aus abrasionsmaterial nach Kontakt der Schwangeren mit einem syrischen goldhamster. *Infection* 1975; 3: 47-9.
174. Sompolski Y D, Solomon F, Elkina L, Weinraub Z, Bukovsky E, Caspi E. Infections with mycoplasma and bacteria in iduced trimester abortion and fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 610-6.
175. Quinn PA, Butany J, Chipman M, Taylor J, Hannah W. A prospective study of microbiol infection in stillbirths and early neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 238-49.
176. Tafari N, Ross S, Naeye RL, Judge DM, Marboe C. *Mycoplasma* T strains and perinatal death. *Lancet* 1976; 1: 108-9.
177. Madan E, Meyer MP, Amortequi A. Chorioamnionitis: a study of organisms isolated in perinatal autopsies. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18: 39-45.
178. Folgosa E, Gonzales C, Osman NB, Hagerstrand I, Bergstrom S, Ljungh A. A case control study of chorioamnion infection and histological chorioamnionitis in stillbirth. *APMIS* 1997; 105: 329-36.
179. Axemo P, Ching C, Machungo F, Osman NB, Bergstrom S. Intrauterine infections and their association with stillbirth and preterm birth in Maputo, Mozambique. *Gynecol Obstet Investig* 1993; 35: 108-113.
180. Christensen KK. Infection as a predominant cause of perinatal mortalità. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 499-508.
181. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjo A, Hulthen-Varli I, Kublickas M, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
182. Moyo SR, Tswana SA, Nystrom L, Bergstrom S, Blomberg J, Ljungh A. Intrauterine death and infections during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 211-8.
183. Moyo SR, Hagerstrand I, Nystrom L, Tswana SA, Blomberg J, Bergstrom S, et al. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54: 115-23.
184. Maleckiene L, Nadisauskiene R, Stankeviciene I, Cizauskas A, Bergstrom S. A case-referent study on fetal bacteriemia and late fetal death of unknown etiology in Lithuania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1069-74.
185. Guzick DC, Winn K. The association of chorionamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11-6.
186. Desa DJ, Trevenen CL. Intrauterine infections with group B  $\beta$ -haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 237-9.
187. Bergqvist G, Holmberg G, Rydner T, Vaclavinkova V. Intrauterine death due to infection with group B streptococci. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 57: 127-8.
188. Singer DB, Campognone P. Perinatal group B streptococcal infection in midgestation. *Pediatr Pathol* 1986; 5: 271-6.
189. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta haemolytic Streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 809-18.
190. Becroft DMO, Farmer K, Mason GH, Morris MC, Steward JH. Perinatal infection by group B  $\beta$ -haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83: 960-6.
191. Christensen KK, Christensen P, Hagerstrand I, Linden V, Nordbring F, Svenningsen N. The clinical significance of group B streptococci. *J perinat Med* 1982; 10: 133-46.
192. Tolockiene E, Morsine E, Holst E, Herbst A, Ljungh A, Svenningsen N, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 511-8.
193. Romero R, Munoz H, Gomez R, Sherer DM, Grezzi F, Ghidina A, et al. Two thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic amniocentesis are the result of a pre-existing sub-clinical inflammatory process of the amniotic cavità. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 261.
194. Romero R, Gomez R, Grezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93.
195. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO. Risk factors for fetal death in white, black and hispanic women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 490-5.
196. Petersson K. Diagnostic evaluation of fetal death with special reference to intrauterine infection (dissertatio). Stockholm: Division of Obstetrics and Gynecology, Department of clinical science, Karolinska Institutet; 2002.
197. Bergstrom S. Genital infections and reproductive health: infertilità and morbidity of mother and child in developing countries. *Scand J Infect Dis* 1990; 69: 99-105.
198. Overbach AM, Daniel SH, Cassidy G. The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection. *J Pediatr* 1970; 76: 22-31.
199. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Bendetti JK, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal

- Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 1982; 19: 1585-8.
200. Jain A, Nag VL, Goel NM, Chaturvedi UC. Adverse foetal outcome in specific IgM positive Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Indian J Med Res* 1991; 94: 420-3.
201. Thorp JM, Katz VL, Fowler LJ, Kurtzman JT, Bowes WA. Fetal death from chlamydial infection across intact amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 1245-6.
202. Oppenheimer EH, Winn KJ. Fetal gonorrhea with deep tissue infection occurring in utero. *Pediatrics* 1982; 69: 74-6.
203. Galask RP, Varner MW, Petzold R, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 915-28.
204. Plaza MC, Gilbert-Barness E. Fetal death in utero secondary to *Listeria Monocytogenes* placental infection. *Pediatr Pathol Molec Med* 2001; 20: 433-7.
205. Frederksen B, Samuelson S. Feto-maternal listeriosis in Denmark 1981-1988. *J Infect* 1992; 24: 277-87.
206. Kelly CS, Gibson JL. Listeriosis as a cause of fetal wastage. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 91-7.
207. Halliday HL, Hirata T. Perinatal listeriosis: a review of twelve patients. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 405-10.
208. Southern PM. Bacteriemia due to *Agrobacterium tumefaciens* (radiobacter): report of infection in a pregnant woman and her stillborn fetus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24: 43-5.
209. Bider D, Ben-Rafael Z, Barkai G, Mashiach S. Intrauterine fetal death apparently due to *Candida chorioamnionitis*. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 175-7.
210. Bendon RW, Bornstein S, Faye-Petresen OM. Two fetal deaths associated with maternal sepsis and with thrombosis of the intervillous space of the placenta. *Placenta* 1998; 19: 385-9.
211. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 280-1.
212. Mathews JE, Mattai M, Peedicayil A, Mathews KP, Ponnaiya J, Jasper MP. Subclinical chorioamnionitis as a causal factor in unexplained stillbirths. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 43-4.
213. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927-41.
214. Oppenheimer LW, Farine D, Ritchie JW, Lewinsky RM, Telford J, Fairbanks LA. What is a low-lying placenta? *Am J Obstet Gynecol*. 1991 ; 165: 1036-8.
215. Li DK, Wi S. Maternal placental abnormality and the risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 608-11.
216. Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, Ometto A, Capuzzo E, Guaschino S. Early morbidity and neurodevelopmental outcome in low-birthweight infants born after third trimester bleeding. *Am J Perinatol* 1994; 11: 85-90.
217. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1985; 66: 89-92.
218. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology*. 1997; 205: 773-6.
219. Bretelle F, Courbière B, Mazouni C, Agostini A, Cravello L, Boubli L, Gannerre M, D'Ercole C. Management of placenta accreta: morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 133: 34-9.
220. Catanzarite V, Maida C, Thomas W, Mendoza A, Stanco L, Piacquadro KM. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 109-15.
221. Oyelese KO, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 54: 138-45.
222. Gianopoulos J, Carver T, Tomich PG, Karlman R, Gadwood K. Diagnosis of vasa previa with ultrasonography. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 488-91.
223. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, Lashley S, Schachter M, Tovbin Y, Goldstein V, Smulian JC. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 937-42.
224. Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D. Intrauterine growth retardation. In: Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D. *Embryo & fetal pathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; 310-20.
225. Gruenewald P. Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate* 1963; 5: 215-221.
226. Lubchenko IO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
227. Lee W, Dester RI, Ebersole KD, Huang R, Blanckaert K, Romero R. Birth weight prediction by three-dimensional ultrasonography: fractional limb volume. *J Ultrasound Med*. 2001; 20: 1283-1292.
228. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 445-452.
229. Ferrazzi E, Nicolini U, Kustermann A. Routine obstetrics ultrasound: effectiveness of a cross-sectional screening of fetal growth retardation. *J Clinical Ultrasound* 1986; 14: 17-22.
230. Goodling RC. Need for differentiation of small-for-gestational age infants and those with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 1024.
231. Goodling RC. Intrauterine growth retardation is not the

- same as small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1642.
- 232.** Froen J, Gardosi J, Thurmann et al. Retriected fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
- 233.** Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005; 331: 1113-7.
- 234.** Cnattigius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population base cohort study. *BJM* 1998; 316: 1483-7.
- 235.** McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N. Engl J Med* 1999; 340: 1234-8.
- 236.** Sheridan C. Intrauterine growth restriction. Guideline for Australian Family Physician 2005; 34: 717-23.
- 237.** Royal College of Obstetrician and Gynaecologist. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline n.31; 2002. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf>.
- 238.** Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Ostetrics and Gynecology* 2002; 99: 490-6.
- 239.** Miozzo M, Simoni G. The role of imprinted genes in fetal growth. *Biol Neonate* 2002; 81: 217-28.
- 240.** Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implication for human disease. *Am J pathol* 1999; 15: 635-47.
- 241.** Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends genet* 1991; 7: 45-9.
- 242.** Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 861-73.
- 243.** Silver RM. Fetal Death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
- 244.** Kjerst M, Aagaard-Tillery KM, porter F, Lane RH, Varner Mw, Lacrousiere Y. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 66.1-66.6.
- 245.** Cosmi EV, Maranghi L, Cosmi E, Gojnic M, Salernitano D. Droghe e gravidanza. *Ann. Ist Sup Sanità* 2002; 38: 265-270.
- 246.** Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand.* 1992; 86: 555-7.
- 247.** Mastroiacovo P, Bertolini R, Licata D. Fetal growth in the offspring in epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand.* 1988; 78: 110-4.
- 248.** Aviles A, Diaz-Maquero JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers trated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243-8.
- 249.** Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
- 250.** Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazard of oral anticoagulants during pregnancy. *Jama* 1980; 243: 1549-51.
- 251.** Maulik D. Fetal growth restriction. The etiology. *Clinical Obstet Gynecol* 2006; 49: 228-35.
- 252.** Maisoner M, Correa A, Misra D. A review of the literature on the effect of ambient air pollution in fetal growth. *Environ Res.* 2004; 95: 106-15.
- 253.** Lui S, Krewski D, Shi. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcome in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1773-8.
- 254.** Landrigan PJ, Liyo PJ, Thurston G. NIEHS World Trade Center Working Group. Health and environmental consequences of the world trade center disaster. *Environ Healt Perspect.* 2004; 112: 731-9.
- 255.** Perera FP, Tang D, Rauth V. Relationships among polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center and effects on fetal growth. *Environ Healt Perspect.* 2005; 113: 1062-7.
- 256.** Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatrica* 2005; 94 (suppl 449): 7-13.
- 257.** Linee guida SIEOG. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. Edizione 2006. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale.
- 258.** Calvert JP, Crean EE, Newcomb RG, Pearson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *Br Med J.* 1982; 285: 486-9.
- 259.** Stuart JM, Healy TJ, Sutton M, Swingler GR. Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire. *J R Coll Gen Pract.* 1989; 39: 45-8.
- 260.** Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 93: 5-12.
- 261.** Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106: 309-17.
- 262.** ACOG practice bulletin. Intrauterine growth restriction n°12 january 2000. Clinical management for obetrician-gynecologist. *Intrn J Gynecol Obstet* 2001; 72: 85-96.
- 263.** Frusca T, Danti L. Ritardo di crescita intrauterina. In: Arduini D. *Trattato di Ecografia in Ostetricia e Ginecologia*. Milano: Poletto editore, 2002.
- 264.** Ferrazzi E. Classificazione prenatale della severità del ritardo di crescita. In: *Trattato di Ecografia in Ostetrica e Ginecologia*. Poletto Editore 2002.
- 265.** Paladini D, Taglione A. Management flussimetrico del feto «growth restricted». In:

- Iaccarino M, Paladini D. *Ecografia in Ostetricia*. Roma: Verduci Editore, 2005.
266. Nicolini U, Todros T, Ferrazzi E, et al. Transverse fetal growth curves. A multicenter study. *Minerva Ginecol*. 1986; 38: 873-87.
267. Parazzini F, Cortinovia I, Bortolus R. Standard di peso alla nascita in Italia. *Ann Ost Gin Med Perin* 1991; CXII: 203.
268. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customised versus population-based birthweight standars in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114: 474-7.
269. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; 108 (8): 830-4.
270. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112 (8): 1026-33.
271. Alfrevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 1997.
272. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR. Fetal death after normal biophysical profile score: an eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1231-6.
273. Ferrazzi E, Pardi G, Buscaglia M. The correlation of biochemical monitoring versus umbilical flow velocity measurements of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1081.
274. Weiner C. The relationship between umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162: 1198.
275. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 3: 320-334.
276. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch. Dis. Child. Fetal neonatal Ed.* 2007; 92: 62-7.
277. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcomes in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2004; 23: 119-25.
278. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2002; 19: 140-6.
279. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23: 111-8.
280. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2001; 18: 571-7.
281. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development* 2005; 81: 877-87.
282. JP Neilson, Z Alfrevic Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, first published online: 21 October 1996, Issue 4, 1996.
283. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function and morphology in pregnancy complicated by intrauterine fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 452-7.
284. Vasapollo B, Valesise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function preceded the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 23-9.
285. Banfo JE, Kametas NA, Cambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in fetal growth-restricted and non-growth-restricted small-for-gestational age pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 51-7.
286. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG* 2008; 115: 369-76.
287. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1762-7.
288. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn*. 2007; 27 (3): 264-7.
289. Spencer K, Cowans N.J. Avgidou K, Molina F, Nicolaides K.H. First trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuse. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 13-9.
290. Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatrica* 2005; 94 (suppl 449): 7-13.
291. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC 1999 Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 14: S90-S96.
292. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2.
293. Cunningham FG, et al. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Stamford,

- Connecticut: Appleton and Lange; 1997.
294. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer, 1995.
  295. Fletcher MA. Gross examination of the placenta. In: Physical Diagnosis in Neonatology. Philadelphia: Lippincott, 1998; 77.
  296. Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 765-7.
  297. Naeye RL. Umbilical cord length: Clinical significance. *J Pediatr* 1985; 107: 278-81.
  298. Edmonds HW. The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67: 102-20.
  299. Malpas P, Symonds EM. Observations in the structure of the human umbilical cord. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 746-50.
  300. Chaurasia BD, Agarwal BM. Helical structure of the human umbilical cord. *Acta Anat (Basel)* 1979; 103: 226-30.
  301. Roach MR. The umbilical vessels. *Perinatal medicine*, 13th ed. Hagerstown, Maryland: Harper and Row, 1976; 134-42.
  302. Van Dijk CC, Franx A, de Laat MWM et al. The umbilical coiling index in normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 280-3.
  303. Strong TH Jr, Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 409-11.
  304. Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med* 1994; 39: 262-72.
  305. Kanayama MD, Gaffey TA, Ogburn PL Jr. Constriction of the umbilical cord by an amniotic band, with fetal compromise illustrated by reverse diastolic flow in the umbilical artery. A case report. *J Reprod Med* 1995; 40: 71-3.
  306. Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barness E. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 462-71.
  307. Trevisanuto D, Dogliani N, Zanardo V, Chiarelli S. Overcoiling of the umbilical cord. *J Pediatr*. 2007; 150: 112.
  308. Baergen RN. Cord abnormalities, structural lesions and cord «accidents». *Seminars in Diagnostic Pathology* 2007; : 23-32.
  309. Hallak M, Pryde PG, Qureshi F, Johnson MP, Jacques SM, Evans MI. Constriction of the umbilical cord leading to fetal death: a report of three cases. *J Reprod Med* 1994; 39: 561-5.
  310. Virgilio LA, Spangler DB. Fetal death secondary to constriction and torsion of the umbilical cord. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 32-3.
  311. Sun Y, Arbuckle S, Hocking G, Billson V. Umbilical cord stricture and intrauterine fetal death. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 723-32.
  312. Glanfield PA, Watson R. Intrauterine fetal death due to torsion. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 357-8.
  313. Kiley KC, Perkins CS, Penney LL. Umbilical cord stricture associated with intrauterine fetal demise. A report of two cases. *J Reprod Med* 1986; 31: 154-6.
  314. Bendon RW. Articles on umbilical cord torsion and fetal death. *Pediatric and developmental Pathology* 2007; 10: 165-6.
  315. Herman A, Zabow P, Segal M, Ron-el R, Bukovsky Y, Caspi E. Extremely large number of twists of the umbilical cord causing torsion and intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 35: 165-7.
  316. Reles A, Friedman W, Vogel M, Dudenhausen JW. Intrauterine fetal death after strangulation of the umbilical cord by amniotic bands. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991; 51: 1006-8.
  317. Minakami H, Akahori A, Sakurai S, Yamauchi A, Sato I. Umbilical vein thrombosis as a possible cause of perinatal morbidity or mortality: report of two cases. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27: 97-101.
  318. Baxi LV, Daftary A, Loucopoulos A. Single fetal demise in a twin gestation: umbilical vein thrombosis. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 266-7.
  319. de Laat M, Franx A, van Alderen E, Nikkels P, Visser G. The umbilical coiling index, a review of the literature. *J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 17: 93-100.
  320. de Laat M, Franx A, Bots ML, Visser GH, Nikkels PG. Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1049-55.
  321. Ercal T, Lacin S, Altunyurt S, Saygili U, Cinar O, Mumcu A. Umbilical coiling index: is it a marker for the foetus at risk? *Br J Clin Pract* 1996; 50: 254-6.
  322. Strong TH, Finberg HJ, Mattox JH. Antepartum diagnosis of noncoiled umbilical cords. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1729-33.
  323. Degani S, Lewinsky RM, Berger H, Spiegel D. Sonographic estimation of umbilical coiling index and correlation with Doppler flow characteristics. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 990-3.
  324. Rana J, Ebert GA, Kappy KA. Adverse perinatal outcome in patients with an abnormal umbilical coiling index: *Obstet Gynecol* 1995; 85: 573-7.
  325. Horn LC, Faber R, Stepan H et al. Umbilical cord hypercoiling and thinning: a rare cause of intrauterine death in the second trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 20-4.
  326. Ling SY, Hwang JL, Huang LW. Umbilical cord stricture causing intrauterine fetal death in a 22-week fetus. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 73-5.
  327. French AE, Gregg V H, Newberry Y, Parsons T. Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105: 1235-9.
  328. Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, Kahn E. Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9: 14-9.

- 329.** Bakotic BW, Boyd T, Poppiti R, Pflueger S. Recurrent umbilical cord torsion leading to fetal death in 3 subsequent pregnancies: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1352-5
- 330.** Hadar A, Hallak M. Single umbilical artery and umbilical cord torsion leading to fetal death. *J Reprod Med* 2003; 48: 739-40.
- 331.** Kaplan C. Twist and shout: the excitement over coils in the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 1-2.
- 332.** Dunlon CR, Furdon SA, Clark DA. Look before you clamp: delivery room examination of the umbilical cord. *Advances in Neonatal Care*, 2002; 1: 19-26.
- 333.** Miller ME, Higginbottom M, Smith DW. Short umbilical cord: its origin relevance. *Pediatrics* 1981; 67: 618-21.
- 334.** Moessinger AC, Blanc WA, Marone PA, Polsen DC. Umbilical cord length as an index of fetal activity: Experimental study and clinical implications. *Pediatrics Res* 1982; 16: 109-12
- 335.** Baergen RN, Malicki D, Behling C, Benirschke K. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 144-53.
- 336.** Yeap M L, Kenneth K, Tee CS, Yeo GSH: Umbilical Cord Prolapse And Emergency Caesarean Section - A Review Of 25 Cases. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2001; 1: 10-4.
- 337.** Lin MG. Umbilical cord prolapse. *Obstet gynecol Surv* 2006; 61: 269-77.
- 338.** Di Renzo GC, Burnelli L, Luzietti R, Koutras I, Mattei A, Gerli S. Acute use of atosiban during labor at term. *First SGI International Summit Preterm Birth. Society for Gynecologic Investigation*, 2005: 217.
- 339.** Sepulveda W, Rojas I, Robert J.A, Schnapp C, Alcalde J.L. Velamentous umbilical cord insertion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; 21: 564-9.
- 340.** Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 21-5.
- 341.** Malinowski W. Umbilical cord complications in twin pregnancies. *Ginekol Pol.* 2003; 74: 1208-12.
- 342.** Summerville JW, Powar JS, Ueland K. Umbilical cord hematoma resulting in intrauterine fetal demise: a case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 213-6.
- 343.** Brown R, Nicolaidis K. Umbilical cord hematoma associated with an umbilical cord cyst and fetal death at 28 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 223-5.
- 344.** Schreier R, Brown S. Hematoma of the umbilical cord: report of a case. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 798-800.
- 345.** Fortune DW, Ostor AG. Umbilical artery aneurysm. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 339-40.
- 346.** Bonilla-Musoles F, Ramirez JV, Correia da Fonseca RJ, Pellicer A, Meyer A. Thrombosis of the umbilical vein in the ultrasound image-pathological findings and review of the literature. *Ultraschall Med* 1985; 6: 346-50.
- 347.** Abrams SL, Callen PW, Filly RA. Umbilical vein thrombosis: sonographic detection in utero. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 283-5.
- 348.** Fritz MA, Christopher CR. Umbilical vein thrombosis and maternal diabetes mellitus. *J Reprod Med* 1981; 26: 320-4.
- 349.** Brewster JA, Quenby SM, Alfirevic Z. Intra-uterine death due to umbilical cord thrombosis secondary to antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999; 8: 558-9.
- 350.** Raspollini MR, Oliva E, Roberts D. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. *J Maternal-fetal and Neonatal Medicine* 2007; 20: 113-23.
- 351.** Karin P, Katrina B, Roger B, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
- 352.** Barbati A, Fratini D, Cacace MG, Iotta L, Di Renzo GC. Indagine sulle morti fetali endouterine: incidenza e cause riscontrate nel periodo 1994-2006. *Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia* 2007; 16: 736-41.
- 353.** Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8 (4): 345-78.
- 354.** Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 150-7.
- 355.** Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obst Gynec* 2006; 194: 840-5.
- 356.** Silver RM, Varner MW, Reddy U et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007: 433-44.
- 357.** Horn LC, Langner A, Stiehi P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-8.
- 358.** Gruenberger W, Gerstner GJ. The causes of antepartum fetal death: a clinico-pathological study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1980; 7: 210-4.
- 359.** Dunlon CR, Furdon SA. Part 2: Assessment of the umbilical cord outside of the delivery room. *Advances in Neonatal Care* 2002; 4: 187-97.
- 360.** Kraus S, Redline RW, Gersell DH, Nelson DM, Dicke JM. Basic pathways of perinatal and peripartum injury: a pathogenic approach to placental interpretation. In: Kraus S, Redline RW, Gersell DH, Nelson DM, Dicke JM. *Placental Pathology*. Washington: AFIP-ARP Press, 2004.
- 361.** Gilbert-Barness E, Debich-

- Spicer D. Late fetal death, stillbirth and neonatal death. In: Embryo & fetal pathology. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; 29.
- 362.** Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990; 30: 344-57.
- 363.** De Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 323-8.
- 364.** Silver RM. Fetal Death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
- 365.** Bernische K, Kaufmann P. Transplacental hemorrhage, cell transfer, trauma. In: Pathology of the human placenta. Fourth Edition. New York: Springer, 2000; 492-515.
- 366.** Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP. A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1502-10.
- 367.** Gilbert-Barness. Causes of fetal and neonatal death. In: Gilbert E, ed. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Second Edition. St Louis: Mosby Elsevier, 2007.
- 368.** Herrmann U, Sidiropoulos D. Amniocentese bei rhesusnegativen Frauen: Häufigkeit und Konsequenzen fetomaternaler Transfusionen. *Arch Gynecol* 1986; 239: 241-3.
- 369.** Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwaz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868-72.
- 370.** Warren RC, Butler J, Morsman JM, McKenzie C, Rodeck CH. Does chorionic villus sampling cause fetomaternal haemorrhage? *Lancet* 1985; 1: 691.
- 371.** Pollack MS, Montague ACW. Transplacental hemorrhage in post term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 383-7.
- 372.** Luyet F, Schmid J, Maroni E, Duc G. Massive fetomaternal transfusion during external version with fatal outcome. *Arch Gynaecol* 1976; 221: 273-5.
- 373.** Gjode P, Rasmussen TB, Jorgensen J. Fetomaternal bleeding during attempts at external version. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 571-3.
- 374.** Eden FG. Fetal-induced trauma as a cause of antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 830-1.
- 375.** Salama A, David M, Wittmann G, et al. Use of the gel agglutination technique for determination of fetomaternal hemorrhage. *Transfusion* 1998; 38: 177-80.
- 376.** Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 1957; 35: 637-8.
- 377.** NCCLS. Fetal Red Cell Detection. Approved Guideline. NCCLS document H52- A (ISBN 1-56238-452-X). Pennsylvania: NCCLS, 2001. <http://www.clsi.org/source/orders/free/h52-a.pdf>.
- 378.** Lafferty JD, Raby A, Crawford L, et al. Fetal-maternal hemorrhage detection in Ontario. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 72-7.
- 379.** Iyer R, McElhinney B, Heasley N, et al. False positive Kleihauer tests and unnecessary administration of anti-D immunoglobulin. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 405-8.
- 380.** Davis BH, Olsen S, Bigelow N, Chen JC. Detection of fetal red cells in fetomaternal hemorrhage using a fetal hemoglobin monoclonal antibody by flow cytometry. *Transfusion* 1998; 38: 749-56.
- 381.** Dziegiel MH, Koldkjaer O, Berkowicz A. Massive antenatal fetomaternal hemorrhage: evidence for long-term survival of fetal red blood cells. *Transfusion* 2005; 45: 539-44.
- 382.** Porra V, Bernaud J, Gueret P, et al. Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the fetal cell count kit. *Transfusion* 2007; 47: 1281-9.
- 383.** BCSH blood transfusion and haematology task forces. The estimation of fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 1999; 9: 87-92.



## 12. *I fattori di rischio*

DANTE BARONCIANI

L'analisi del rapporto tra fattori di rischio e natimortalità assume quali testi di riferimento una revisione della letteratura<sup>1</sup> e due revisioni successive<sup>2,3</sup> integrate con gli studi primari selezionati con i criteri descritti nel capitolo 10.

Negli ultimi anni si sono evidenziate novità nel campo epidemiologico per quanto riguarda alcuni dei principali fattori di rischio associati alla natimortalità:

- Un *aumento dell'età media delle madri*. Negli ultimi dieci anni l'età media delle madri alla nascita dei figli è aumentata di un anno, toccando nel 2004 il valore medio di 30,8 anni.<sup>4</sup> Si potrebbe ipotizzare, nei prossimi anni, una riduzione dell'età media determinata dall'aumento di gravidanze in donne straniere (che hanno un'età media inferiore) se non acquisiranno la stessa modalità riproduttiva.
- Una *stabilità dell'abitudine al fumo* tra le donne. La percentuale di donne fumatrici, attorno al 17%, è rimasta complessivamente stabile negli ultimi venticinque anni (a differenza del decremento osservato tra gli uomini).<sup>5</sup> Il 25% delle donne ha l'abitudine di fumare prima della gravidanza; il 63,4% delle fumatrici sospende il fumo nel corso della gravidanza, il 29,7% riduce la quantità quotidiana, il 6,8% continua a fumare.<sup>6</sup>
- Un *aumento delle donne con sovrappeso o obesità*. La tabella 12.1 riporta i dati del confronto, negli anni 1994 e 2000, tra le diverse aree del Paese per le donne in età fertile, per i gruppi di età 15-24 anni e 25-44 anni. Si osserva un incremento quasi generalizzato nelle diverse aree (si differenzia il Centro Italia) tra i due periodi di osservazione e si conferma una maggiore prevalenza delle due condizioni nelle regioni del Sud.

Mentre alcuni fattori di rischio (quali la condizione di sovrappeso e obesità, il fumo, l'alcol, il caffè) possono essere oggetto di interventi di prevenzione o trattamento, altri quali l'età materna, le condizioni di svantaggio socioeconomico, la parità, possono forse essere influenzate da politiche generali (redistribuzione del reddito, sostegno alle famiglie, facilitazioni per il lavoro femminile) che sono al di fuori degli interventi di prevenzione e assistenza in ambito sanitario.

Tabella 12.1

**Confronto per gli anni 1994-2000 delle condizioni di sovrappeso e obesità, nelle donne di 15-24 anni e 25-44 anni, secondo l'area di residenza**

Aree	Obese		Sovrappeso	
	1994	2000	1994	2000
<b>Età 15-24 anni</b>				
Nord-ovest	1,0	1,5	8,3	11,0
Nord-est	0,9	1,4	8,1	10,2
Centro	0,7	0,4	8,9	10,2
Sud	0,9	1,5	13,7	14,8
Isole	2,2	1,0	11,3	12,1
Italia	1,1	1,2	10,3	12,0
<b>Età 25-44 anni</b>				
Nord-ovest	2,5	3,3	13,3	11,7
Nord-est	3,3	4,4	15,3	14,6
Centro	3,3	3,2	14,8	14,8
Sud	4,8	6,0	23,6	21,9
Isole	3,5	3,6	18,7	19,0
Italia	3,5	4,2	17,1	16,2

Dati ricavati mediante utilizzo del software Health for All - Italia fornito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, adattato alle esigenze nazionali; disponibile all'indirizzo <http://www.istat.it/sanita/Health/>.

### *Elevato indice di massa corporea e/o aumento ponderale in gravidanza*

Le principali caratteristiche dell'associazione tra elevato indice di massa corporea (BMI) materno e natimortalità sono riportate nella tabella 12.2. Dai dati degli studi analizzati si evidenzia:

- L'esistenza di un *effetto dose-risposta* tra elevato indice di massa corporea (rilevato in epoca pre-gestazionale) e rischio di natimortalità (definita come decesso registrato dopo le 28 settimane di età gestazionale). Per quanto riguarda il sovrappeso (definito come BMI compreso tra 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>) si evidenzia, in popolazioni del Nord Europa con tassi di prevalenza attorno al 20%, un'associazione statisticamente significativa con odds ratio (OR) attorno a valori dell'1,7-1,9.<sup>78</sup> L'associazione non raggiunge la significatività statistica in uno studio prospettico relativo a una popolazione caratterizzata da una prevalenza di sovrappeso attorno al 10%.<sup>9</sup> L'associazione presenta valori maggiori con OR, variabili da 2,1<sup>8</sup> a 3,1,<sup>9</sup> per la condizione di obesità (definita come BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). L'esistenza del gradiente è confermata in uno studio di coorte prospettico, condotto in Svezia, che evidenzia come in donne obese la gravità dell'obesità sia direttamente proporzionale al rischio di natimortalità; da un valore di OR uguale a 1,8 per le donne con BMI compreso tra 29,1-35,0 kg/m<sup>2</sup> a OR pari a 2,8 per madri con BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup>
- Una maggiore forza dell'associazione tra obesità e rischio di natimortalità all'aumentare dell'età gestazionale. Uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Danimarca su una popo-

Tabella 12.2  
Associazione fra elevato BMI e natimortalità

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Cnattingius et al. 1998 <sup>7</sup>	Studio retrospettivo di coorte (167.750 gravidanze). Svezia (Danimarca, Norvegia, Finlandia, Islanda). L'incidenza di sovrappeso nella popolazione generale è del 19,9%, quella dell'obesità del 6,2%. Tasso natimortalità popolazione generale: 2,5‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità, scolarità, fumo e altezza materna.	sovrappeso nullipare OR 3,2 (IC 95% 1,6-6,2) obesità nullipare OR 4,3 (IC 95% 2,0-9,3) obesità pluripare OR 2,0 (IC 95% 1,2-3,3)	>28 sett. e.g.
Stephansson et al. 2001 <sup>8</sup>	Studio retrospettivo caso-controllo: analisi solo dei decessi ante-partum: 649 donne con nato morto e 690 controlli scelti random nella popolazione di gravidanze esitate in nato vivo (220.712). Svezia. L'incidenza di sovrappeso è del 21,9% nei casi e del 14,5% nei controlli; quella di obesità rispettivamente 8,2% e 4,2%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,3‰, Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, occupazione, fumo, pre-eclampsia, ipertensione, diabete gestazionale.	sovrappeso OR 1,9 (IC 95% 1,2-2,9) obesità OR 2,1 (IC 95% 1,2-3,6)	>28 sett. e.g.
Cedergren 2004 <sup>10</sup>	Studio di coorte prospettico (805.275 gravide). Svezia. Confronto degli esiti in 3.480 donne con BMI >40; 12.698 con BMI 35,1-40 vs. donne con BMI normale (19,8-26). Il 2% delle donne presenta un BMI >35. Gli OR sono aggiustati per età, parità, fumo.	BMI 29,1-35 OR 1,79 (IC 95% 1,59-2,01) BMI 35,1-40 OR 1,99 (IC 95% 1,57-2,51) BMI >40 OR 2,79 (IC 95% 1,94-4,02)	>28 sett. e.g.
Nohr et al. 2005 <sup>11</sup>	Studio di coorte retrospettivo relativo a 54.505 gravide che sono state intervistate nel II trimestre e i cui esiti sono stati analizzati da registri. Danimarca. L'incidenza di sovrappeso è del 19%, quella di obesità dell'8%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,0‰. L'analisi del rischio è riferita alle donne con BMI >30 secondo l'epoca gestazionale cui si è verificato il decesso fetale. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, parità, stato socioeconomico, esercizio fisico, fumo, consumo alcol e caffè.	20-27 sett. e.g. OR 1,9 (IC 95% 1,1-3,3) 28-36 sett. e.g. OR 2,1 (IC 95% 1,0-4,4) 37-39 sett. e.g. OR 3,5 (IC 95% 1,9-6,4) ≥ 40 sett. e.g. OR 4,6 (IC 95% 1,6-13,4)	>28 sett. e.g.
Kristensen et al. 2005 <sup>9</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 24.505 gravide intervistate tramite questionari postali. Danimarca. L'incidenza di sovrappeso è del 10,5%, quella di obesità del 3,9%. Tasso natimortalità popolazione generale: 4,6‰. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, parità, scolarità, stato lavorativo, fumo, consumo alcol e caffè, coabitazione partner e sesso feto.	sovrappeso OR 1,2 (IC 95% 0,6-2,2) obesità OR 3,1 (IC 95% 1,6-5,9)	>28 sett. e.g.

Dove non altrimenti specificato, la classificazione relativa all'indice di massa corporea (BMI) utilizzata è la seguente (kg/m<sup>2</sup>): sottopeso: ≤19,9; normale 20,0-24,9; sovrappeso 25,0-29,9; obesa ≥30. La popolazione di riferimento per il calcolo degli odds ratio (OR) è quella sottopeso (OR = 1). Tale classificazione è diversa rispetto ad altre utilizzate solo per quanto riguarda il sottopeso che viene identificato per BMI < 18,5 (ne discende che il normopeso è compreso tra 18,5 e 24,9)

lazione con tasso di prevalenza dell'obesità dell'8%, evidenzia che a 20-27 settimane l'OR è pari a 1,9 e aumenta gradualmente fino al valore di 4,6 a più di 40 settimane.<sup>11</sup> Secondo uno studio di coorte, sempre condotto in Danimarca, analizzando le gravidanze a termine o post-termine, il peso dei nati morti sarebbe inferiore a quello dei nati vivi, suggerendo un'aumentata incidenza di nati di basso peso per età gestazionale tra i primi.<sup>9</sup> Quest'ultimo dato, come suggeriscono gli stessi autori, deve essere analizzato con estrema prudenza in quanto, non conoscendo l'epoca esatta del decesso, il peso fetale rilevato al momento dell'espulsione potrebbe essere inferiore a quello raggiunto dal feto allorché era ancora vitale.

- Una più evidente forza dell'associazione tra obesità e rischio di natimortalità per le nullipare vs. le pluripare. Si conferma un gradiente gravità-effetto per le nullipare; se riferito alle donne magre, l'OR risulta pari a 2,2 (IC 95% 1,2-4,1) per le donne di peso normale, a 3,2 (IC 95% 1,6-6,2) per quelle sovrappeso e 4,3 (IC 95% 2,0-9,3) per quelle obese. Allorché si prendono in esame le pluripare, la significatività statistica è raggiunta solo per il gruppo delle donne obese (OR 2; IC95% 1,2-3,3).<sup>7</sup>

Nell'interpretazione dei dati è necessario tenere conto che tali studi sono stati condotti in Paesi del Nord Europa in cui il tasso di natimortalità nella popolazione generale è tra i più bassi tra quelli descritti in letteratura (compreso tra il 2,5‰ e il 3,9‰). La prevalenza della condizione di sovrappeso e obesità rilevata in questi studi non è particolarmente dissimile da quella rilevata in Italia.

Una metanalisi<sup>12</sup> di 9 studi stima che la condizione di sovrappeso è associata a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,47; IC 95% 1,08-1,94); la forza di tale associazione aumenta per la condizione di obesità (OR 2,07; IC 95% 1,59-2,74). Se si analizzano i soli studi di coorte,<sup>11</sup> il rischio di natimortalità associato al sovrappeso non raggiunge la significatività statistica (OR 1,35; IC 95% 0,71-2,20), mentre risulta significativa l'associazione con l'obesità (OR 2,04; IC 95% 1,30-3,17).

Nelle donne sovrappeso o obese vi è un'aumentata incidenza di complicanze della gravidanza quali il diabete gestazionale, la pre-eclampsia e l'eclampsia, nonché l'aumentata probabilità di appartenere a gruppi di popolazione con svantaggio socioeconomico e di essere fumatrici.<sup>13</sup> Tutti questi fattori sono indipendentemente associati a un aumento del rischio di natimortalità; per questo motivo negli studi sopraccitati il calcolo degli odds ratio ha previsto un «aggiustamento» per questi o altri fattori. Dopo tale aggiustamento si conferma che la condizione di sovrappeso o obesità è un fattore indipendentemente associato al rischio di una natimortalità più elevata. Un'ipotesi suggerita per spiegare tale associazione è relativa alla condizione di iperlipidemia che, riducendo la secrezione di prostaciline e aumentando quella di perossidasi, determina una vasocostrizione e aumentata aggregazione piastrinica (tale meccanismo può aumentare il rischio di pre-eclampsia, ma potrebbe determinarsi anche in assenza di quest'ultima).<sup>7</sup> Non possono essere d'altra parte ignorati i dati di un piccolo studio (11 donne obese e 11 controlli) che evidenzia come nel corso della gravidanza le donne obese presentino, durante il sonno, più frequenti episodi di apnea-ipossia e di desaturazione di ossigeno, e russino per più tempo.<sup>14</sup>

Il sovrappeso e l'obesità materna assumono un importante ruolo analizzando la morte fetale la cui causa non sia stata accertata. Uno studio caso-controllo confronta 76 casi di morte endouterina «non spiegata» con 582 nati vivi (randomizzati); la condizione di sovrappeso e obesità materna (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) risulta essere un fattore di rischio significativo per la morte «non spiegata» (OR 4,74; IC 95% 1,72-10,24).<sup>15</sup> È stato segnalato che le donne obese possono percepire con maggiore difficoltà i movimenti fetali.<sup>16</sup>

È scarsa la correlazione tra peso pre-gestazionale e incremento ponderale in gravidanza; quest'ultimo non risulta associato a un aumento del rischio di natimortalità secondo studi<sup>12</sup> che non confermano precedenti ipotesi.<sup>17</sup> I diversi risultati potrebbero essere in parte attribuibili alle diverse modalità con cui, nei vari studi, viene rilevato l'incremento ponderale in gravidanza. In alcuni ci si limita a registrare la differenza tra peso alla fine della gravidanza e peso pre-gestazionale, mentre in altri il dato viene registrato periodicamente (in termini di kg/settimana).\*

### Interventi atti a ridurre la condizione di sovrappeso e obesità

Gli studi relativi all'efficacia di interventi tesi a ottenere un calo ponderale presentano limiti metodologici, quali la durata del periodo di osservazione, le importanti perdite al follow-up, le carenze nella descrizione degli interventi rivolti alla popolazione controllo e la mancanza di notizie sugli esiti in sottogruppi ad alto rischio. Tali limiti determinano problemi nella validità esterna degli studi clinici randomizzati ovvero della loro riproducibilità nella pratica generale.<sup>18</sup>

Una revisione sistematica evidenzia che si osserva un calo ponderale: di < 5 kg (follow-up a 2-4 anni) con interventi basati sulla modifica dei comportamenti di vita o la dieta; di 5-10 kg (a 1-2 anni) con terapia farmacologica; tra i 25 e i 75 kg (a 2-4 anni) con la terapia chirurgica.<sup>17</sup> Una seconda revisione sistematica evidenzia che associare l'esercizio fisico alla dieta determina un maggior calo ponderale (dell'ordine del 20%) che si mantiene a un anno di distanza.<sup>19</sup> Un'ampia revisione sulle prove di efficacia relative ai singoli principi attivi nonché sui diversi tipi di interventi chirurgici è riportata in Clinical Evidence.<sup>20</sup>

Quanto il calo ponderale influenza gli esiti? Secondo una revisione sistematica, un calo ponderale  $\geq 5\%$  non è associato, in modo consistente, a un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare che si verifica solo in gruppi ad alto rischio (soggetti affetti da diabete tipo 2, al-

---

### Elementi per l'audit clinico di sovrappeso e obesità

---

#### Indagine delle condizioni associate

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio del sovrappeso o obesità materna e nato morto è opportuno:

- definire l'indice di massa corporea pre-gestazionale oppure entro la 12<sup>a</sup> settimana
- prendere in considerazione:
  - l'età gestazionale alla quale si è verificato il decesso
  - la parità
  - la coesistenza di altri fattori di rischio (fumo, ecc.)
  - la coesistenza di altre patologie materne (diabete gestazionale, diabete tipo 2, forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di diabete tipo 2 o intolleranza glucidica

#### Rischio di ricorrenza

In caso di futura gravidanza in donna con sovrappeso o obesità nella attuale gravidanza:

- trattamento in epoca-preconcezionale atto a ridurre indice di massa corporea
  - attenta valutazione condizioni associate all'obesità (ridotta tolleranza carboidrati, diabete tipo 2, stati ipertensivi, ecc.)
  - assistenza in gravidanza secondo le raccomandazioni internazionali
- 

\* Per la valutazione dell'incremento ponderale, sia nella fase precoce che tardiva della gravidanza, si utilizzano le seguenti classi (kg/settimana): <0,24; 0,25-0,34; 0,35-0,44; 0,45-0,54; 0,55-0,64; 0,65-0,74;  $\geq 0,75$ .

terata tolleranza ai carboidrati, ipertensione).<sup>17</sup> Alle stesse conclusioni giunge un rapporto di *technology assessment*.<sup>21</sup>

Se non è stato possibile effettuare un intervento per correggere l'eccesso di peso in epoca pre-gestazionale, è opportuno ottimizzare l'assistenza nel corso della gravidanza.<sup>22,23</sup> Una particolare attenzione deve essere riservata all'identificazione precoce di condizioni associate quali il diabete gestazionale, il diabete tipo 2 e i diversi disordini ipertensivi, nonché alla corretta valutazione della crescita fetale.

## *Abitudine al fumo*

L'analisi del rapporto tra fumo ed esiti in gravidanza deve tenere conto di più fattori:

- La maggior parte degli studi utilizza la dichiarazione dell'interessata sull'abitudine al fumo. Diversi studi evidenziano che tale modalità, allorché confrontata con l'analisi di marcatori biochimici quale la cotinina, determina una sottostima del dato reale.<sup>24</sup> Una revisione della letteratura evidenzia che il tasso di soggetti che si dichiara «non fumatore» e il cui livello di cotinina depone per un'abitudine al fumo varia dallo 0,9 al 9,8%.<sup>25</sup> In gravidanza la misclassificazione è del 3% negli studi di sorveglianza della popolazione e raggiunge il 26,2% in quelli che analizzano specificamente la cessazione del fumo.<sup>25</sup> Il tasso di prevalenza delle donne fumatrici risulta più basso negli studi caso-controllo che in quelli di coorte; tale dato è probabilmente da ascrivere a un recall bias determinato dall'esito negativo della gravidanza nei casi.<sup>26</sup>
- La quantità di sigarette fumate rappresenta solo un indicatore indiretto dell'esposizione in quanto sarebbe necessario conoscere sia il tipo di sigarette (diversa composizione) che la modalità di assunzione (aspirazione, consumo parziale o totale della sigaretta...) nonché l'esposizione a fumo passivo.
- Lo studio delle reti causali è difficile visto l'elevato numero di composti che produce il fumo di tabacco (circa 4.000 di cui 42 cancerogeni).
- una parte degli effetti legati al fumo è determinata dall'esposizione in gravidanza (e cessa se viene interrotta la stessa), mentre altri sono associati alla pregressa esposizione.

La gravidanza di una madre fumatrice ha una maggiore probabilità di esitare in un nato morto; in particolare (vedi tabella 12.3):

- in tutti gli studi si evidenzia un effetto dose-risposta. La maggior parte degli studi utilizza quale cut-off un consumo tra 1 e 9 sigarette/die e  $\geq 10$ ,<sup>27-30</sup> mentre uno studio<sup>31</sup> utilizza le 20 sigarette/die. All'aumentare del consumo si osserva un incremento del rischio di natimortalità: per la fascia di donne con consumo minore si stima una variazione dell'odds ratio tra 1,2 e 1,5, mentre per la fascia con consumo più elevato il rischio è compreso tra valori di 1,6 e 1,8;
- secondo uno studio,<sup>28</sup> la cessazione del fumo nel corso del primo trimestre di gravidanza determinerebbe la scomparsa dell'associazione;
- la significatività statistica non è raggiunta, in due studi, allorché si analizzano specificamente i decessi registrati nelle gravidanze a termine<sup>30</sup> e nelle donne multipare;<sup>31</sup>
- donne che interrompono l'abitudine al fumo in una seconda gravidanza hanno un rischio di natimortalità simile a quello delle donne non fumatrici (OR 1,02; IC 95% 0,79-1,30) diversamente dalle donne che continuano a fumare (OR 1,35; IC 95% 1,15-1,58);<sup>32</sup>

Tabella 12.3  
**Associazione tra abitudine al fumo e natimortalità**

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Kleinman et al. 1988 <sup>31</sup>	Studio di popolazione retrospettivo condotto su una popolazione di 360.000 nascite (2.500 morti fetali). USA. Frequenza donne fumatrici: 30%. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità e razza della madre. Gli OR riportati si riferiscono alle primipare; per le multipare non si evidenzia l'effetto dose-risposta (OR non significativo per consumo di $\geq 20$ sigarette/die).	OR ( $< 20$ sig/die) 1,36 (IC 95% 1,16-1,59) OR ( $\geq 20$ sig/die) 1,62 (IC 95% 1,34-1,97)	>20 sett. e.g.
Kallen 2001 <sup>27</sup>	Studio di popolazione utilizzando il Registro Nascite Svedese, relativo a 1.413.811 nati (per gli anni 1983-96). Svezia. Frequenza donne fumatrici: 24,6%. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,4‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità e scolarità materna.	OR (1-9 sig/die) 1,16 (IC 95% 1,08-1,26) OR ( $\geq 10$ sig/die) 1,61 (IC 95% 1,48-1,75)	>28 sett. e.g.
Wisborg et al. 2001 <sup>28</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 25.102 gravide, interviste tramite tre questionari (due prima delle 16 settimane di età gestazionale e il terzo prima delle 30). Importanti perdite al follow-up: compilazione II questionario (74%) e III (66%). Danimarca. Frequenza donne fumatrici: 30%; il 44% fuma 1-9 sigarette die, il 56% $\geq 10$ . Tra le non fumatrici il 15% fumava all'inizio della gravidanza ma ha smesso nel I trimestre. Tasso di natimortalità popolazione generale 4,6‰; tasso nelle non fumatrici 3,6‰. Gli OR sono aggiustati per età, stato civile, scolarità, lavoro in gravidanza, consumo alcol e caffè, indice massa corporea della madre e sesso del neonato.	OR (solo I trimestre) 0,9 (IC 95% 0,5-1,9) OR (1-9 sig/die) 1,5 (IC 95% 0,9-2,4) OR ( $\geq 10$ sig/die) 1,8 (IC 95% 1,2-2,8)	>28 sett. e.g.
Stephansson et al. 2001 <sup>30</sup>	Studio retrospettivo caso-controllo: analisi solo dei decessi ante-partum: 649 donne con nato morto e 690 controlli scelti random nella popolazione di gravidanze esitate in nato vivo (220.712). Svezia. Tasso natimortalità popolazione generale: 3,3‰. Se l'analisi è condotta solo per i nati morti a termine di gravidanza scompare la significatività statistica. Gli OR sono aggiustati per età, altezza materna, occupazione, fumo, pre-eclampsia, ipertensione, diabete gestazionale.	OR (1-9 sig/die) 1,4 (IC 95% 1,0-1,9) OR ( $\geq 10$ sig/die) 1,6 (IC 95% 1,1-2,4)	>28 sett. e.g.
Cnattingius et al. 2002 <sup>29</sup>	Studio di popolazione, utilizzando il Registro Nascite Svedese, relativo a 453.801 nati (per gli anni 1992-1997). Svezia. Frequenza donne fumatrici: 18%; il 66,6% fuma 1-9 sigarette/die, il 33,3% $\geq 10$ . Tasso di natimortalità popolazione generale: 2,9‰. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità, Paese nascita madre, indice massa corporea della madre.	OR (1-9 sig/die) 1,2 (IC 95% 1,0-1,4) OR ( $\geq 10$ sig/die) 1,8 (IC 95% 1,5-2,2)	>28 sett. e.g.

- in uno studio che utilizza un disegno crossover bidirezionale (donne che hanno avuto un caso di nato morto e controlli che comprendono tutti i nati vivi prima e dopo quella nascita) il rischio si riduce modestamente (OR 1,20; IC 95% 1,03-1,39) rispetto al tradizionale disegno di studio caso controllo (OR 1,34; IC 95% 1,26-1,43) condotto sulla stessa popolazione.<sup>33</sup>

Naturalmente lo studio del rapporto tra fumo di tabacco e natimortalità deve tenere conto di possibili fattori confondenti quali lo stato socioeconomico (le donne con svantaggio sociale e bassa scolarità fumano di più) o altri comportamenti a rischio (eccessiva introduzione di alcol); per questo motivo la maggior parte degli studi citati ha provveduto ad aggiustare gli odds ratio secondo i diversi fattori di confondimento.

L'associazione tra fumo e natimortalità può essere analizzata sia ipotizzando un ruolo diretto del fumo sul benessere fetale che prendendo in esame una serie di eventi negativi della gravidanza associati al fumo materno e determinanti un aumentato rischio di morte fetale (distacco intempestivo di placenta, placenta praevia, rottura prematura delle membrane, ritardo di crescita intrauterina). Il fumo di tabacco riduce l'ossigenazione fetale attraverso l'aumentato trasporto ematico di carbossiemoglobina mentre la nicotina determina una vasocostrizione che, riducendo la sintesi di prostaciline, aumenta le resistenze vascolari e riduce il flusso fetale.<sup>28</sup>

Il *distacco intempestivo di placenta* ha un'incidenza attorno allo 0,4-2%;<sup>24</sup> una metanalisi di 13 studi osservazionali evidenzia che il fumo in gravidanza aumenta significativamente il rischio di distacco (OR 1,9; IC 95% 1,8-2,0). Il rischio aumenta nelle fumatrici affette da ipertensione pre-gestazionale (OR 4,66; IC 95% 3,97-5,48), ipertensione gestazionale (OR 3,79; IC 95% 3,45-4,17) ed eclampsia (OR 6,28; IC 95% 5,10-7,72),<sup>34</sup> sebbene il fumo materno sia associato a una ridotta incidenza di pre-eclampsia (forse solo a quella che si sviluppa a termine di gravidanza).<sup>35</sup> Nel caso di distacco di placenta il rischio di decesso in epoca perinatale risulta più elevato nel caso di madre fumatrice con effetto dose-risposta: per un consumo di 1-9 sigarette l'OR è pari a 1,4 (IC 95% 1,1-1,8) mentre per  $\geq 10$  sigarette l'OR è pari a 1,7 (IC 95% 1,2-2,2); l'associazione risulta più forte nelle gravidanze a termine.<sup>36</sup> È documentato che il distacco di placenta comporta un aumentato rischio di natimortalità (OR 8,9; IC 95% 6,0-13,0).<sup>37</sup>

I meccanismi patogenetici che determinano il distacco di placenta sono complessi; si ipotizzano due principali reti causali: l'una, più frequentemente osservata nelle gravidanze pre-termine, vede il prevalere di fattori associati a un'inflammatione acuta; l'altra, più frequente nelle gravidanze a termine, è il risultato di processi cronici (disfunzione vascolare e inflammatione cronica).<sup>38</sup> Il fumo di tabacco avrebbe un ruolo nella seconda rete causale; lo stress ossidativo (il fumo di tabacco genera molti ossidanti e radicali liberi), gli effetti del fumo sulla reattività vascolare e la riduzione del livello plasmatico di acido ascorbico nonché l'aumentata incidenza di *rottura prematura delle membrane* nelle donne fumatrici possono essere i meccanismi che influenzano l'aumentato rischio di distacco di placenta nelle donne fumatrici.<sup>24,35</sup>

La cessazione dell'esposizione al fumo potrebbe determinare, secondo gli autori della metanalisi prima citata,<sup>26</sup> una riduzione del 23,1% del distacco intempestivo di placenta (range del rischio attribuibile tra i diversi studi: 15,3-24,8). I dati relativi alla relazione tra cessazione del fumo nel primo trimestre di gravidanza e riduzione del rischio di distacco di placenta sono contrastanti. Secondo gli autori della metanalisi<sup>7</sup> il rischio di distacco intempestivo aumenta in rapporto agli anni di esposizione al fumo, mentre secondo uno studio di coorte prospettico<sup>28</sup> la cessazione dell'esposizione annulla la significatività dell'associazione tra fumo e natimortalità.

La *placenta praevia* ha un'incidenza attorno al 5‰; il fumo di tabacco è associato con un aumentato rischio di questa condizione con valori di rischio relativo compresi tra 1,5 e 3,0 (incerta risulta la dimostrazione di un effetto dose-risposta).<sup>24</sup> L'aumentato livello di monossido

do di carbonio determina un'ipossiemia cronica (vi è minore disponibilità di ossigeno per il trasporto da parte dell'emoglobina) che sarebbe responsabile di un incremento delle dimensioni placentari e, conseguentemente, di una maggiore probabilità di localizzazione anomala della placenta stessa.

Il rapporto tra fumo di tabacco e *ritardo di crescita intrauterina* è caratterizzato da un effetto dose-risposta (tanto maggiore è il consumo tanto più grave il ritardo) e dalla reversibilità dell'effetto una volta cessata l'esposizione in gravidanza.<sup>26</sup> L'effetto del fumo sulla crescita fetale potrebbe essere mediato dal genotipo materno.<sup>39</sup> A sua volta il ritardo di crescita fetale è associato a un aumentato rischio di natimortalità; la crescita fetale subottimale risulta il determinante fetale di maggior importanza nel caso di morte fetale «non spiegata» (OR 7,0; IC 95% 3,3-15,1).<sup>40</sup>

La prevalenza di madri fumatrici è minore nel gruppo di feti morti «senza causa apparente» rispetto a quello in cui è stata identificata la causa di morte; per il primo gruppo il fumo rappresenta comunque un fattore di rischio significativo in caso di decesso fetale «non spiegato» (OR 3,1; IC 95% 1,2-8,1).<sup>41</sup> Secondo uno studio degli stessi autori tale significatività si avrebbe solo in presenza di un ritardo di crescita intrauterina (OR 4,19; IC 95% 1,72-10,24).<sup>38</sup> Uno studio, relativo a 30 nati morti «senza causa apparente», evidenzia che l'esposizione al fumo in gravidanza determina un'alterazione dei parametri biologici cerebrali con anomalie a carico del nucleo arcuato e una riduzione dell'attività noradrenergica nel locus ceruleo.<sup>42</sup>

### Interventi atti a ridurre l'esposizione al fumo materno

La frequenza dell'interruzione dell'abitudine al fumo tra le donne in gravidanza è attorno a valori del 20-40%; maggiore di quanto osservato nella popolazione generale.<sup>24</sup> La cessazione è tanto più frequente nelle primipare<sup>24</sup> e nelle donne con elevato titolo di studio: tra le donne con laurea o diploma di scuola media superiore il 71,6% smette di fumare rispetto al 35,8% delle donne con scolarità inferiore.<sup>43</sup>

Una revisione sistematica<sup>44</sup> relativa a 51 studi clinici randomizzati (20.931 donne) e sei studi randomizzati cluster (7.500 donne) evidenzia, con una metanalisi relativa a 48 studi, una significativa, seppur debole, riduzione della frequenza delle donne fumatrici in gravidanza (RR 0,94; IC 95% 0,93-0,95). Un effetto maggiore (RR 0,77; IC 95% 0,72-0,82) si evidenzia in due studi che prevedono anche un supporto sociale (nel complesso reclutate 1.155 donne).<sup>45 46</sup> Nella stessa revisione sistematica i 5 studi che analizzano l'effetto degli interventi sulla natimortalità non sono di dimensione sufficiente (complessivamente reclutano 5.525 donne) per poter valutarne l'efficacia. Gli studi clinici randomizzati pubblicati successivamente alla revisione sistematica non evidenziano una efficacia statisticamente significativa degli interventi atti a ridurre l'abitudine al fumo<sup>47-50</sup> salvo che in uno studio randomizzato (cluster), condotto in Nuova Zelanda, che prevede un intervento delle ostetriche con programmi di supporto tesi a ridurre il fumo e favorire l'allattamento al seno.<sup>51</sup>

Stante questi dati relativi all'efficacia degli interventi in gravidanza si deve tenere conto che una serie di interventi risultano efficaci, secondo le revisioni sistematiche della Cochrane Library, allorché rivolti alla popolazione generale (vedi tabella 12.4). Accanto a tali interventi risultano parzialmente efficaci, secondo la stessa fonte, misure rivolte alla comunità: programmi volti alla prevenzione in ambito scolastico,<sup>52</sup> strategie atte a ridurre la possibilità di fumare nei luoghi pubblici<sup>53</sup> e nelle sedi di lavoro,<sup>54</sup> e interventi che precedono un ruolo attivo dei farmacisti.<sup>55</sup> Questi interventi, sia quelli che comportano un approccio individuale che quelli di comunità, possono essere adottati in epoca pre-concezionale e, se non prevedono l'utilizzo

di farmaci, anche nel corso della gravidanza. Da segnalare la difficoltà a condurre uno studio randomizzato sull'efficacia in gravidanza di terapie sostitutive con nicotina per la scarsa adesione delle donne (24-49 donne ogni 1.000 contattate).<sup>56</sup>

Tabella 12.4

**Efficacia degli interventi per la riduzione dell'abitudine al fumo**

Intervento	
Antidepressivi <sup>57</sup>	Bupropione (19 RCT; OR 2,06; IC95% 1,77-2,40) Nortriptalina (4 RCT; OR 2,79; IC95% 1,70-4,59) Porre attenzione agli effetti collaterali
Terapia sostitutiva con nicotina <sup>58</sup>	103 RCT; OR 1,77 (IC95% 1,66-1,88) La modalità più efficace risulta lo spray nasale (OR 2,35; IC 95% 1,63-3,38); relativamente meno efficace la gomma da masticare (OR 1,66; IC 95% 1,52-1,81). L'associazione con interventi di counseling non modifica la dimensione di effetto
Clonidina <sup>59</sup>	6 RCT; OR 1,89 (IC95% 1,30-1,74) Alta incidenza effetti collaterali dose-dipendente. Scarsa qualità degli RCT
Counseling comportamentale individuale <sup>60</sup>	21 RCT: OR 1,56 (IC95% 1,32-1,84) Non si evidenzia un effetto maggiore se l'intervento è intensivo rispetto a uno che preveda un breve trattamento
Terapia comportamentale di gruppo <sup>61</sup>	16 RCT: OR 2,17 (IC95% 1,37-3,45) Non vi è evidenza che la terapia di gruppo sia più efficace di un intervento di counselling individuale o altre forme di supporto
Consiglio medico di smettere <sup>62</sup>	17 RCT: OR 1,74 (IC95% 1,48-2,05) Sembra esservi un piccolo beneficio (marginale) se l'intervento è intensivo e prevede un follow-up

**Elementi per l'audit clinico dell'abitudine al fumo***Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio del fumo materno e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (numero sigarette e modalità assunzione, valutare anche l'esposizione passiva) e l'eventuale periodo in cui è avvenuta l'interruzione dell'esposizione
- prendere in considerazione:
  - la coesistenza di patologie correlate al fumo (distacco intempestivo di placenta, placenta praevia)
  - la coesistenza di altre patologie materne (forme ipertensive, ecc.)
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale

*Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine al fumo garantire interventi atti a facilitare l'interruzione dell'esposizione, anche passiva

## Assunzione di caffeina

I dati relativi all'associazione tra assunzione, nel corso della gravidanza, di bevande contenenti caffeina (caffè e, in minor misura, tè, cioccolato e cola)\* depongono per un aumentato rischio di aborti spontanei,<sup>63,64</sup> mentre i dati relativi all'associazione con ritardo di crescita intrauterina e basso peso per l'età gestazionale risultano contrastanti.<sup>65-68</sup>

La caffeina ingerita dalla madre è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, attraversa la placenta, e si distribuisce nei tessuti fetali (compreso il sistema nervoso centrale).<sup>69</sup> Si ipotizza che la caffeina possa agire sul benessere fetale attraverso due principali modalità:

- l'associato incremento delle catecolamine, che può determinare una vasocostrizione a livello della circolazione utero-placentare con conseguente ipossia neonatale;
- un effetto diretto della caffeina sul sistema cardiovascolare con conseguente tachicardia o altre aritmie fetali.

I principali risultati degli studi che hanno analizzato la relazione tra assunzione di caffè e natimortalità sono riportati nella tabella 12.5. Le donne che assumono caffè, se confrontate alle non consumatrici, tendono ad avere una maggiore età, minore scolarità, a essere più frequentemente consumatrici di alcol e sigarette;<sup>70,71</sup> tutti fattori che risultano indipendentemente associati a una maggiore natimortalità. Per questo motivo il calcolo degli odds ratio è stato aggiustato, nei diversi studi analizzati, per questi cofattori.

Confrontando i risultati degli studi si evidenzia che l'associazione tra elevato consumo di caffè e aumentato rischio di natimortalità (definita come decesso a partire dalle 28 settimane di età gestazionale), rilevata in due studi,<sup>70,72</sup> non viene confermata dal terzo.<sup>71</sup> Nello studio di coorte prospettico di Wisborg<sup>70</sup> si osserva un'associazione ai limiti della significatività statistica solo per un consumo di 8 o più tazze di caffè giornaliera (un'assunzione di caffeina stimata attorno agli 800 mg/die). Nello studio di Bech,<sup>71</sup> anch'esso prospettico e condotto sempre in Danimarca, si osserva una significatività statistica per elevati consumi (8 tazze) solo per le morti fetali registrate a meno di 28 settimane di età gestazionale (e per un consumo intermedio di 4-7 tazze per i decessi tra 20-27 settimane), mentre l'associazione non risulta significativa per un rischio di natimortalità a partire dalle 28 settimane. Per un'analisi dei limiti metodologici caratterizzano due<sup>70,72</sup> dei tre studi interessante è la revisione della letteratura effettuata da Matijasevich et al.<sup>69</sup>

L'associazione osservata sotto le 20 settimane può essere in parte spiegata con quella che gli autori definiscono «causalità rovesciata» (*reverse causation*); le donne a maggior rischio di aborto spontaneo soffrono con minore frequenza di nausea e quindi potrebbero ridurre in minor misura il consumo di caffè.<sup>71</sup> Tale ipotesi non può tuttavia spiegare l'associazione rilevata tra le 20 e le 27 settimane di gestazione, periodo nel quale la nausea non è sintomo comune.

Nell'interpretazione dei risultati si deve tenere conto di alcuni elementi che non sono stati presi in considerazione negli studi:

- la variabilità del contenuto di caffeina: dalle caratteristiche specifiche del prodotto (tipo di caffè, tostatura...) alla modalità di assunzione (preparazione del caffè, contenuto della tazza...);<sup>73</sup>

\* I dati medi di contenuto di caffeina sono: caffè espresso: 60-120 mg; caffè fatto con moka 35-50 ml: 60-120 mg; caffè americano 100 ml: 95-125 mg; tazza /lattina di tè: 20-30 mg; tazza di cioccolato: 10 mg; lattina di Cola normale, dietetica: 40 mg; bevanda con taurina e caffeina («energy drink»): 80 mg. La miscela «robusta» ha un contenuto di caffeina 2,5 volte più alto di una miscela arabica.

Tabella 12.5  
**Associazione tra assunzione di caffeina e natimortalità**

Autore	Tipo studio	Rischio di natimortalità	Definizione nato morto
Little et al 1993 <sup>72</sup>	Studio caso-controllo attraverso questionario postale. Casi: 1.835 donne la cui gravidanza è esitata in nato morto; controlli: 2.832 donne con nato vivo. Importante la frequenza delle mancate risposte: 34,3% nei casi e 25,8% nei controlli. USA. Gli OR sono aggiustati per età, parità, razza, scolarità, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno.	OR (>5 tazze/die) 1,37 (IC 95% 1,03-1,83)	>28 sett. e.g.
Wisborg et al. 2003 <sup>70</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 18.478 gravide, utilizzando interviste tramite questionario entro le 16 settimane di gestazione. Importanti perdite nella fase di reclutamento (popolazione reclutabile 25.395 donne). Danimarca. Frequenza donne che assumono caffè: 57% (34% tra 1 e 3 tazze /die; 18% da 4 a 7; 5% ≥8). Tasso di natimortalità nelle donne consumatrici 4,8%; nelle non consumatrici 3,9%. Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato civile, scolarità, occupazione, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno.	OR (1-3 tazze/die) 0,6 (IC 95% 0,3-1,1) OR (4-7 tazze/die) 1,4 (IC 95% 0,8-2,5) OR (≥8 tazze/die) 2,2 (IC 95% 1,0-4,7)	>28 sett. e.g.
Bech et al. 2005 <sup>71</sup>	Studio di coorte prospettico: arruolate 88.570 gravide, utilizzando intervista telefonica a 16 settimane di gestazione. Discrete perdite nella fase di reclutamento (popolazione reclutabile 101.032 donne). Danimarca. Frequenza donne che assumono caffè: 44,6% (31,4% tra 0,5 e 3 tazze /die; 9,7% da 4 a 7; 3,4% ≥8). Gli OR sono aggiustati per età, parità, stato socio-occupazionale, indice di massa corporea, consumo di alcol e fumo materno. Nella colonna del rischio di natimortalità sono riportati solo gli OR significativi; l'associazione non risulta statisticamente significativa per i nati morti dopo le 28 settimane, indipendentemente dal tipo di esposizione.	<20 settimane OR (≥8 tazze/die) 1,48 (IC 95% 1,01-2,17) 20-27 settimane OR (4-7 tazze/die) 1,53 (IC 95% 1,00-2,32) OR (≥8 tazze/die) 2,29 (IC 95% 1,33-3,92)	

- l'esposizione alla caffeina non è associata solo al consumo di caffè, ma anche ad altre fonti che non vengono calcolate negli studi;
- vi sono altri composti chimici, oltre alla caffeina, contenuti nel caffè che potrebbero risultare fisiologicamente attivi.

In entrambi gli studi prospettici<sup>70 71</sup> la rilevazione riguardante il consumo di caffè è effettuata a 16 settimane di gestazione. La tesi degli autori<sup>71</sup> sugli scarsi cambiamenti che caratterizzano i consumi nelle diverse epoche della gravidanza non è confermata da altri studi.<sup>69</sup> Oltre ai cambiamenti che possono intervenire sul consumo di caffè o altre bevande contenenti caffeina, è necessario ricordare che il metabolismo della caffeina cambia alle diverse età gestazionali. L'emivita è stabile nel primo trimestre (2-4 ore), raddoppia a 17 settimane di età gestazionale (10 ore) per raggiungere valori fino a 18 ore a fine gravidanza.<sup>68</sup> Se si assume che non vi siano modifiche nella barriera emato-placentare, rispetto alla caffeina ci si potrebbe aspettare un maggior effetto sullo stato di salute fetale nel terzo trimestre rispetto ai precedenti, effetto non confermato dai dati a disposizione.

A fronte dell'ampia variazione interindividuale nel metabolismo della caffeina, in buona parte attribuibile alla diversa attività dell'enzima Citocromo P-4501A2, gli studi sono attualmente rivolti a indagare il polimorfismo genetico che caratterizza il metabolismo della caffeina per poter chiarire gli effetti della caffeina e dei suoi metaboliti sugli esiti perinatali.<sup>74 75</sup> Oltre a tale indirizzo si evidenzia la necessità di ampi studi di coorte in grado di meglio definire le esatte caratteristiche dell'esposizione.<sup>64 69</sup>

### **Interventi atti a ridurre l'esposizione alla caffeina**

Dai dati a disposizione non si evidenzia un effetto dose-risposta quanto piuttosto che un'elevata assunzione di caffeina potrebbe essere associata a un incremento del rischio di perdita fetale e, forse, di natimortalità. Le evidenze disponibili non sono tali da dimostrare un'associazione causale, tuttavia, secondo il principio di precauzione, si può operare per evitare che la donna in gravidanza assuma quantità elevate di caffeina.

---

#### **Elementi per l'audit clinico dell'assunzione di caffeina**

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio rappresentato dalla assunzione di caffeina e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (sulla base dei consumi cercare di stabilire una stima della quantità di caffeina assunta giornalmente) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina o nato di basso peso per età gestazionale

##### *Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di caffeina facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata

---

## *Assunzione di alcol*

L'assunzione di alcol nel corso della gravidanza risulta significativamente associata a ritardo di crescita intrauterina<sup>76</sup> e l'elevato consumo a quello che viene definito lo spettro della sindrome feto-alcolica.<sup>77 78</sup>

Le possibili reti causali che associano il consumo di alcol a un aumentato rischio di perdita fetale comprendono l'aumentata produzione di prostaglandine (della serie E), la riduzione del flusso placentare, l'ipoglicemia.<sup>79</sup> Gli effetti dell'alcol sul feto non sono solo influenzati dalla quantità assunta, dall'epoca gestazionale e dalle modalità di esposizione (ad esempio, moderata cronica vs. grande bevuta), ma risentono di fattori quali l'età, lo stato di salute e nutrizionale della madre, la suscettibilità del feto e la contemporanea esposizione ad altre sostanze che possono influire sul benessere fetale.

L'associazione tra consumo di alcol e natimortalità è controversa: i diversi risultati sono sovente da ascrivere a limiti metodologici degli studi, in particolare per quanto riguarda la corretta valutazione dell'esposizione e il controllo dei possibili fattori confondenti. Per quanto riguarda quest'ultimo punto deve essere sottolineato che le donne che assumono una quantità più elevata di alcol hanno una maggiore età, una minore scolarità, sono più sovente multipare e presentano una maggior frequenza di fumatrici e di consumatrici di caffè; tutti fattori associati indipendentemente a un maggior rischio di natimortalità.<sup>79</sup>

Una revisione sistematica<sup>80</sup> sugli effetti dell'esposizione a bassi-moderati livelli di alcol in epoca prenatale sugli esiti della gravidanza ha individuato cinque studi, uno solo dei quali controllava i fattori confondenti e non era soggetto a un recall bias; tale studio non evidenzia un'associazione statisticamente significativa con il rischio di natimortalità.

Una revisione sistematica degli studi sugli effetti fetali da episodi di ubriacatura non evidenzia un'associazione significativa con il rischio di natimortalità.<sup>81</sup>

Un importante studio prospettico di coorte è stato condotto in Danimarca su una popolazione di 24.768 donne in gravidanza, nel periodo 1989-1996.<sup>4</sup> Il tasso di natimortalità complessiva (a partire dalle 28 settimane di gestazione) è pari al 4,7%; la frequenza delle donne che assumono alcol in gravidanza è del 32,3% (il 22,9% consuma 1-2 drink/settimana, \* il 7,1% 3-4 drink/settimana e il 2,3% 5 o più drink/settimana). Nella tabella 12.6 sono riportati i dati relativi al rischio nelle 16.010 donne con 74 nati morti per le quali sono disponibili tutti i dati (per le variabili utilizzati nella regressione logistica). Il consumo di 5 o più drink/settimana determina un aumento di più di tre volte del tasso di natimortalità (se non vengono esclusi i dati mancanti l'OR è pari a 2,65; IC 95% 1,16-5,97). Nel gruppo di donne con questa modalità di consumo, se l'analisi è ristretta ai nati morti in cui si è evidenziata una disfunzione feto-placentare, si osserva un aumento del rischio (OR 7,92; IC 95% 2,80-22,40).

L'aumento del rischio non appare essere mediato dall'effetto dell'alcol sulla nascita pretermine o sul basso peso neonatale, né dalla presenza di malformazioni.

Non si evidenzia un effetto dose-risposta in quanto consumi inferiori ai 5 drink determinano un tasso di natimortalità sovrapponibile a quello delle donne non bevtrici. Va tuttavia sottolineato che gli autori hanno considerato in un'unica classe i consumi maggiori di 4 drink/settimana. Dai dati originali si può calcolare che l'odds ratio crudo passa da valori attorno a 2,5 per un consumo di 5-9 drink/settimana a un valore superiore a 5 per un consumo uguale o superiore ai 10 drink/settimana.

Nell'interpretazione dei dati è necessario tenere conto di alcuni elementi:

---

\* Per drink si intende: 1 bicchiere di vino o 1 bottiglia di birra o 1 superalcolico.

- La modalità di misura dell'esposizione utilizzata nella maggior parte degli studi (drink alla settimana o al mese) è alquanto approssimativa. Uno studio ha dimostrato l'inaccuratezza della misura drink/settimana rispetto a quanto rilevato attraverso un diario giornaliero, soprattutto allorché non si prendano in esame le «grandi bevitrice». <sup>82</sup> La modalità utilizzata non solo non definisce la reale dose assunta (vi è differenza tra un calice e un bicchiere da 200 ml), ma neppure le caratteristiche della bevanda (gradi alcolici).
- Modelli animali suggeriscono che sia il picco di concentrazione alcolica piuttosto che il valore medio dell'assunzione di alcol a determinare il danno fetale. <sup>83</sup> Se si vuole analizzare la relazione tra ingestione di alcol e natimortalità è necessario distinguere tra due possibili meccanismi patogenetici: l'uno mediato da fattori quale l'insufficienza utero-placentare, risultato di una possibile esposizione nel tempo agli effetti dell'alcol, l'altro da un insulto acuto al benessere fetale (massiva ingestione di alcol in un tempo assai breve). Mentre nel primo caso può risultare utile una rilevazione della quantità assunta in un determinato periodo, nel secondo sarebbe necessario rilevare la sequenza temporale tra evento (la grande bevuta) e possibile effetto. La rilevazione delle modalità con cui registrare gli episodi caratterizzati da elevato consumo di alcol pone nuovi problemi metodologici. <sup>84</sup>

I dati relativi alla dimensione dell'esposizione in Italia sono scarsi. In Italia secondo i dati dell'ISTAT<sup>85</sup> riportati nella tabella 12.7 il consumo di alcolici tra le donne in età fertile è elevato; la stessa fonte evidenzia che il consumo elevato (più di mezzo litro di vino al giorno) riguarda meno dell'1% dei soggetti. Uno studio trasversale condotto attraverso un'intervista semistrutturata su 122 gravide nella realtà romana evidenzia che il 62,1% delle donne consuma alcol nel periodo pre-concezionale e solo il 21,5% di queste riduce o cessa l'assunzione di alcol nel corso della gravidanza (l'11,7% di queste donne assume più di 7 drink/settimana).<sup>77</sup>

Lo studio dell'eventuale esposizione fetale all'alcol può avvalersi di metodi e strumenti messi a punto per la diagnosi dello spettro della sindrome feto alcolica, utilizzando sia questionari validati<sup>86</sup> che test effettuati sul meconio dosando gli etil-esteri degli acidi grassi (essi non passano la barriera placentare e costituiscono la misura dell'esposizione fetale all'alcol).<sup>87</sup>

Tabella 12.6

**Associazione tra quantità di alcol e natimortalità**

Drink/settimana	N. gravidanze	N. nati morti	OR crudo	OR aggiustato*
<1	10.725	43	1,0	1,0
1-2	3.757	16	OR 1,06 (IC 95% 0,60-1,89)	OR 1,12 (IC 95% 0,62-2,02)
3-4	1.161	9	OR 1,94 (IC 95% 0,94-4,00)	OR 1,83 (IC 95% 0,86-3,86)
≥5	367	6	OR 4,13 (IC 95% 1,75-9,76)	OR 3,65 (IC 95% 1,47-9,07)

\* L'odds ratio è aggiustato per età, stato civile, parità, scolarità, stato occupazionale, abitudine al fumo e assunzione di caffè da parte della madre.

Tabella 12.7

**Consumo di alcolici per classi di età (Italia, 2003)**

Classe di età	Vino	Birra	Aperitivi	Liquori
18-19	19,9	34,6	31,5	22,2
20-24	30,5	40,4	35,7	22,1
25-34	37,4	42,2	30,8	19,7
35-44	43,9	44,4	22,8	16,3

**Interventi atti a ridurre l'esposizione all'alcol**

L'analisi dell'efficacia degli interventi atti a ridurre, nella popolazione generale, l'esposizione all'alcol deve necessariamente differenziare i diversi obiettivi: dalla prevenzione di una non corretta assunzione al trattamento della dipendenza.

La valutazione dell'efficacia delle misure rivolte alla popolazione giovanile per garantire una corretta assunzione di bevande alcoliche risente della debolezza metodologica degli studi; stante questo limite alcuni approcci sembrano promettenti.<sup>88</sup>

Il trattamento di soggetti con problemi di dipendenza dall'alcol può avvalersi di trattamenti farmacologici di discreta efficacia (quali gli oppioidi antagonisti<sup>89</sup> o le benzodiazepine),<sup>90</sup> di terapie di gruppo quali quelle proposte da gruppi di alcolisti anonimi (efficacia non dimostrata)<sup>91</sup> e di interventi di counselling comportamentale nell'ambito delle cure primarie. Rispetto a quest'ultimo intervento una revisione sistematica<sup>92</sup> evidenzia un'efficacia di interventi che prevedono brevi sedute (dai 5 ai 15 minuti) in cui il professionista fornisce alcuni consigli atti a evitare un'assunzione non corretta di alcol. L'efficacia è dimostrata in particolare per gli interventi che prevedono più contatti tra professionista e paziente e persiste per 6-12 mesi. Sulla base di tali risultati la US Preventive Service Task Force raccomanda lo screening e il counselling comportamentale nell'ambito delle cure primarie e, sebbene non vi siano studi specifici, estende tale raccomandazione anche alle donne in gravidanza.<sup>93</sup> È stato definito un protocollo per condurre una revisione sistematica, nell'ambito della Cochrane Library, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di interventi psicologici o educazionali per ridurre il consumo

**Elementi per l'audit clinico dell'esposizione all'alcol***Indagine delle condizioni associate*

Per ipotizzare il ruolo svolto dal fattore di rischio rappresentato dalla assunzione di alcol e nato morto è opportuno:

- definire la dimensione dell'esposizione (in particolare differenziando consumo giornaliero e assunzioni acute di grandi quantità) nonché i cambiamenti intervenuti nel corso della gravidanza. Per le assunzioni di grandi quantità indagare il rapporto temporale con l'evento
- indagare:
  - la presenza di patologia placentare (vedi capitolo 4)
  - la presenza di ritardo di crescita intrauterina nonché la presenza di segni dismorfici suggestivi di sindrome feto-alcolica
  - eventuale analisi del meconio (etil-esteri acidi grassi)

*Rischio di ricorrenza*

In caso di futura gravidanza in donna con abitudine all'assunzione di alcol facilitare una riduzione della quantità assunta nel caso la stessa sia elevata

di alcol nelle donne gravide o in quelle che programmano una gravidanza.<sup>94</sup> Una revisione sistematica relativa alle visite domiciliari nel corso della gravidanza relativa a 709 donne con problemi di dipendenza da alcol o droghe non evidenzia un'efficacia di tale tipo di supporto nel ridurre l'esposizione all'alcol (OR 1,08; IC 95% 0,83-1,41).<sup>95</sup>

### *Inquinanti ambientali*

Una revisione sistematica di tre studi (ecologici o di serie temporali) sostiene che non vi sono sufficienti prove di efficacia per sostenere un'associazione causale tra *inquinanti atmosferici* (air pollution) e aumentato rischio di natimortalità (dopo le 28 settimane di gestazione).<sup>96</sup>

Tra i prodotti della disinfezione delle acque (esempio la clorazione) l'esposizione a elevati livelli di *trialometani* e di acido alo-acetico è stata associata a ritardo di crescita intrauterina<sup>97,98</sup> e a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,11; IC 95% 1,00-1,23).<sup>99</sup> Le difficoltà metodologiche relative all'evidenziazione di un nesso di causalità richiedono ulteriori studi.

È segnalato che l'assunzione di acque contenenti alte concentrazioni di arsenico determina un aumento del rischio di natimortalità: uno studio condotto in India (ove la concentrazione di arsenico raggiunge i 200 mg/l rispetto ai 10 mg/l raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) evidenzia un OR pari a 6,07 (IC 95% 1,54-24,0).<sup>100</sup>

L'esposizione paterna a radiazioni ionizzanti (lavoratori presso una centrale nucleare) determinerebbe un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,24; IC 95% 1,04-1,45);<sup>101</sup> le conclusioni sono sottoposte a una serrata critica metodologica da altri autori.<sup>102</sup>

La residenza in prossimità di inceneritori determinerebbe un aumentato rischio di natimortalità di modesta entità (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,07).<sup>103</sup> La residenza in prossimità di siti contenenti pesticidi determinerebbe un aumento del rischio di morte fetale (OR 1,04; IC 95% 1,01-1,07).<sup>104</sup> Le difficoltà metodologiche che caratterizzano gli studi in questo ambito rendono necessario lo sviluppo della ricerca.

*I fattori di rischio presi in esame nei paragrafi che seguono non sono modificabili, per questo motivo l'analisi è limitata a fornire la forza dell'associazione.*

### *Età dei genitori*

Si osserva un'ampia concordanza tra gli studi di popolazione nel definire l'*età avanzata materna* un fattore di rischio per la natimortalità. Una revisione sistematica ha selezionato 31 studi di coorte e 6 studi caso-controllo: l'aumentata età materna è associata a un aumentato rischio di natimortalità (il rischio relativo è compreso in un range 1,20-4,53).<sup>105</sup>

Un'età materna compresa tra i 35 e i 39 anni determina un rischio di natimortalità con valori di odds ratio compresi tra 1,28 e 2,39, mentre un'età uguale o maggiore a 40 anni un odds ratio quasi sempre superiore a 2.<sup>106</sup> L'età avanzata sembra in particolare aumentare il rischio di natimortalità «non spiegata» nelle gravidanze a termine.<sup>107</sup> In uno studio australiano si evidenzia una riduzione del rischio relativo, per madri di età superiore ai 40 anni, se si confrontano i periodi 1984-1993 (RR uguale a 2,6) e gli anni 1994-2003 (RR di 1,9).<sup>108</sup>

Nell'analisi dei risultati dei diversi studi è necessario tenere conto che un'età avanzata è associata a una maggiore frequenza di alcune patologie materne quali: gravidanza plurima, diabete, ipertensione, distacco intempestivo di placenta, nonché al ritardo di crescita intraute-

rina e alla presenza di anomalie congenite.<sup>109</sup> L'associazione tra età materna avanzata e aumentato rischio di natimortalità è confermata anche dopo il controllo, attraverso la regressione logistica, per i fattori sopracitati.<sup>110</sup>

La diminuita incidenza delle anomalie congenite, osservata negli ultimi anni parallelamente allo sviluppo della diagnosi prenatale e della possibilità di interrompere la gravidanza, ha determinato un cambiamento nelle caratteristiche dell'associazione tra età materna e rischio di natimortalità. In uno studio di popolazione retrospettivo, condotto in Canada, la forza dell'associazione tra età avanzata ( $\geq 35$  aa.) e malformazioni congenite letali quale causa di perdita fetale (peso fetale  $\geq 500$  g) si riduce, passando da un OR 3,2 (IC 95% 1,5-6,5) osservato nel periodo 1961-1974 a un OR 2,2 (IC 95% 1,3-3,8) negli anni 1978-1995.<sup>111</sup> Tale dato determina, indirettamente, un maggiore ruolo dell'età materna avanzata quale fattore di rischio della «morte fetale non spiegata»; l'età  $\geq 40$  anni è indipendentemente associata a un aumentato rischio di morte fetale non spiegata (OR 3,69; IC 95% 1,28-10,58).<sup>112</sup>

Meno studiato è il ruolo svolto dall'età paterna; uno studio di coorte, condotto in Danimarca su una popolazione di 23.821 gravide, evidenzia che se l'età paterna è uguale o superiore ai 50 anni il rischio di natimortalità è aumentato, anche se l'incremento non raggiunge la significatività statistica (OR 1,88; IC 95% 0,93-3,82);<sup>113</sup> uno studio italiano, condotto su dati ISTAT, conferma aumenti del rischio assai modesti.<sup>114</sup>

Relativamente basso è il numero di studi che analizza il rischio di natimortalità nelle madri molto giovani. Uno studio retrospettivo di popolazione, condotto negli USA, evidenzia che donne di età uguale o inferiore ai 19 anni presentano (rispetto alla fascia 20-34 anni) un modesto aumento del rischio di natimortalità (OR 1,11; IC 95% 1,08-1,14), dato che conferma quello di uno studio di popolazione condotto in Svezia.<sup>115</sup> I possibili fattori che spiegano l'associazione sono ascrivibili al disagio socioeconomico che sovente caratterizza tale popolazione, a un'aumentata incidenza di infezioni intrauterine nonché alla teoria che ipotizza che l'apporto nutrizionale necessario alla crescita materna andrebbe a sfavorire quella fetale.<sup>105</sup> Allorché si analizzano i dati relativi alle madri molto giovani è necessario tenere conto che in Italia tale evento è meno frequente che in altri Paesi e presenta caratteristiche in cui minor peso hanno i fattori di rischio associati a tale condizione.

### **Interventi atti a ridurre il rischio di natimortalità in madri con età avanzata**

Uno studio ha confrontato diverse strategie atte a ridurre l'incidenza di morti fetali «non spiegate» in donne di età uguale o superiore ai 35 anni; l'effettuazione di test relativi al benessere fetale a partire dalle 37 settimane potrebbe determinare una riduzione del rischio di natimortalità, delle induzioni del parto e dei tagli cesarei rispetto a una strategia che preveda l'induzione a 41 settimane.<sup>116</sup> Gli stessi autori suggeriscono che per una corretta valutazione del rapporto costi-benefici sarebbe necessario uno studio clinico randomizzato il cui disegno è proposto in uno studio statunitense.<sup>117</sup>

### *Disuguaglianze sociali*

Lo studio della relazione tra disuguaglianza ed esiti di salute è complesso sia per quanto riguarda l'identificazione degli indicatori che per l'analisi della plausibilità delle reti causali.<sup>118,119</sup>

La relazione tra una condizione di svantaggio sociale ed esiti avversi della gravidanza, quali nascita pretermine e basso peso per l'età gestazionale, persiste e in alcuni casi aumenta, nei Paesi industrializzati, anche negli anni più recenti.<sup>120,121</sup>

L'associazione tra condizioni di svantaggio socioeconomico e natimortalità è stata analizzata in uno studio caso-controllo condotto sui dati del Registro Nascite in Svezia.<sup>122</sup> Le donne appartenenti alla categoria più svantaggiata (operaie non specializzate) hanno un maggior rischio che la propria gravidanza esiti in un nato morto rispetto alle donne dirigenti (OR 2,2; IC 95% 1,3-3,7); si osserva un effetto dose-risposta (la riduzione dello svantaggio sociale comporta progressivamente una minor incidenza della natimortalità). La dimensione del rischio resta pressoché invariata allorché si opera un aggiustamento relativamente alle cure prenatali, alla storia riproduttiva, alle malattie materne e alle patologie insorte in gravidanza. In uno studio osservazionale condotto nel Galles si osserva un'associazione significativa tra natimortalità e mortalità infantile (considerate congiuntamente) e svantaggio sociale (RR 1,53; IC 95% 1,35-1,74).<sup>123</sup> È interessante rilevare come la mortalità neonatale precoce e i decessi registrati in-trapartum non siano significativamente associati allo svantaggio sociale mentre lo siano la natimortalità (dopo le 24 settimane) e la morte improvvisa (SIDS).

### *Etnia e razza*

Il rischio di natimortalità risulta significativamente associato alla razza nera rispetto a quella bianca sia per i nati singoli (OR 2,9; IC 95% 2,8-3,0) che per i gemelli (OR 1,3; IC 95% 1,2-1,4); l'associazione non risulta statisticamente significativa nelle gravidanze trigemellari.<sup>124</sup> Questi risultati confermano quelli di precedenti studi, relativi ai nati singoli, che stimavano un aumento del rischio per valori compresi tra 1,6 e 2,4. Si osserva un rischio aumentato anche nelle coppie interrazziali, in particolare per quelle in cui la madre è di razza nera e il padre di razza bianca.<sup>125</sup> La razza aumenta il rischio di ricorrenza della natimortalità.<sup>126</sup> Uno studio retrospettivo condotto in Olanda evidenzia che le minoranze etniche, se si escludono quella asiatica e quella di donne provenienti dal Nord Europa, presentano un aumentato rischio di natimortalità (in particolare le donne di razza nera, che presentano un rischio pari a 2).<sup>127</sup>

### *Intervallo tra le gravidanze*

L'intervallo tra le gravidanze è associato ad alcune caratteristiche materne nonché a eventuali esiti avversi della storia ostetrica. Intervalli brevi sono comuni in caso di una precedente gravidanza esitata in nato morto o decesso in epoca neonatale (viene anche a mancare l'effetto dell'allattamento sull'ovulazione). Se si tiene conto, attraverso l'aggiustamento del rischio, dell'esito della precedente gravidanza un intervallo uguale o inferiore ai 3-6 mesi non risulta statisticamente associato a un aumentato rischio di natimortalità.<sup>128 129</sup>

Viceversa un intervallo tra le gravidanze superiore ai 72 mesi è associato, in termini statisticamente significativi, a un aumentato rischio di natimortalità (OR 1,5; IC 95% 1,1-2,1).<sup>128</sup>

### *Precedente storia ostetrica*

La storia di una precedente gravidanza esitata in un nato pretermine e/o di basso peso per l'età gestazionale determina un aumentato rischio, statisticamente significativo, che la successiva gravidanza esiti in un nato morto. Uno studio condotto sui dati del Registro Nascite svedese evidenzia che se l'esito della precedente gravidanza è:<sup>130</sup>

- un nato a termine di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è circa doppio (OR 2,1; IC 95% 1,6-2,8);
- un nato pretermine (32-36 settimane di età gestazionale) di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è più che triplicato (OR 3,4; IC 95% 2,1-5,6);
- un nato grave pretermine (<32 settimane di età gestazionale) di basso peso per l'età gestazionale, il rischio di natimortalità è quintuplicato (OR 5,0; IC 95% 2,5-9,8).

Risultati analoghi si osservano in uno studio retrospettivo condotto negli USA (Missouri).<sup>131</sup>

Nel caso la precedente gravidanza sia esitata in un nato morto, il rischio di ricorrenza presenta valori di odds ratio compresi tra 1,2<sup>132</sup> e 5.<sup>133</sup>

Dati controversi caratterizzano l'associazione tra pregresso parto cesareo e rischio di natimortalità nella gravidanza successiva. Uno studio condotto in Scozia, nell'ambito di un Registro, evidenzia che un pregresso cesareo determina un aumento rischio di natimortalità («non spiegata»), a partire dalle 34 settimane di gestazione (OR 2,23; IC 95% 1,48-3,36).<sup>134</sup> Analoghi risultati:

- in uno studio condotto nel Regno Unito, a fronte di un rischio (aggiustato) non statisticamente significativo se si analizzano tutti i cesarei (OR 1,58; IC 95% 0,95-2,63), si raggiunge la significatività statistica nel sottogruppo della natimortalità «non spiegata» (OR 2,08; IC 95% 1,0-4,31);<sup>135</sup>
- in uno studio condotto in Australia il rischio nella popolazione generale è statisticamente significativo (OR 1,56; IC 95% 1,04-2,32) e ancor più nel gruppo dei decessi «non spiegati» (OR 2,34; IC 95% 1,26-4,37).<sup>136</sup>

Uno studio di popolazione, condotto negli USA, non conferma tale associazione.<sup>137</sup> La diversità dei risultati può, almeno in parte, essere ascrivibile alla difficoltà di descrivere il motivo per cui è stato effettuato il cesareo e l'eventuale persistenza del fattore di rischio nella successiva gravidanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 25-30.
2. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
3. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35.
4. ISTAT. Natalità e fecondità della popolazione residente: caratteristiche e tendenze recenti. Anno 2004. <http://www.istat.it>.
5. ISTAT. I fumatori in Italia dicembre 2004-marzo 2005. <http://www.istat.it>.
6. ISTAT. Indagine multiscopo sulle famiglie «Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari» – anni 1999-2000. Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento al seno. <http://www.istat.it>.
7. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147-52.
8. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 463-9.
9. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005; 112: 403-8.
10. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
11. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, et al. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 250-9.
12. Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obst Gynecol* 2007; 223-8.
13. Maasilta P, Bachour A, Teramo K et al. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120: 1448-54.
14. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, et al. Restricted fetal growth in

- sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
15. Taffel SM. Maternal weight gain and the outcome of pregnancy. *Vital Health Stat* 1986; 21 (44): 1-25.
  16. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29: 1153-67.
  17. Curioni CC, Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes* 2005; 29: 1168-74.
  18. Arterburn D, DeLaet D, Flum D. Obesity. *Clin Evid* 2005; 13: 707-25.
  19. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-182.
  20. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 671-5.
  21. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. Number 319, October 2005. The role of obstetrician-gynecologist in the assessment and management of obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 895-9.
  22. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: S125-40.
  23. Rebagliato M. Validation of self reported smoking. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 163-4.
  24. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 622-8.
  25. Kallen K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* 2001; 11: 329-33.
  26. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, et al. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 322-7.
  27. Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 2002; 26: 286-95.
  28. Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, et al. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 274-82.
  29. Hogberg L, Cnattingius S. The influence of maternal smoking habitus on the risk of subsequent stillbirth: is there a causal relation? *BJOG* 2007; 114: 699-704.
  30. Salihu HM, Sharma PP, Getahun D, et al. Prenatal tobacco use and risk of stillbirth: a case-control and bidirectional case-crossover study. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 159-66.
  31. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332-7.
  32. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410-6.
  33. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 290-7.
  34. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646-51.
  35. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 785-92.
  36. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002; 287: 195-202.
  37. Froen JF, Arnestad M, Frey K, et al. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
  38. Lavezzi AM, Ottaviani G, Matturri L. Adverse effects of prenatal tobacco smoke exposure on biological parameters of the developing brainstem. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 601-7.
  39. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  40. Donatelle RJ, Prows SL, Champeau D, Hudson D. Randomised controlled trial using social support and financial incentives for high risk pregnant smokers: significant other supporter (SOS) program. *Tob Control* 2000; 9: 67-9.
  41. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 1984; 251: 911-5.
  42. Campbell E, Walsh RA, Sanson-Fisher R, et al. A group randomised trial of two methods for disseminating a smoking cessation programme to public antenatal clinics: effects on patient outcomes. *Tob Control* 2006; 15: 97-102.
  43. Tappin DM, Lumsden MA, Gilmour WH, et al. Randomised controlled trial of home based motivational interviewing by midwives to help pregnant smokers quit or cut down. *BMJ* 2005; 331: 373-7.
  44. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. Case studies of three pregnant smokers and their use of nicotine replacement therapy. *Midwifery* 2005; 21: 224-32.
  45. Wiggins M, Oakley A, Roberts I, et al. The Social Support and Family Health Study: a randomised controlled trial and economic evaluation of two alternative forms of postnatal support for mothers living in disadvantaged inner-city areas. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-120.
  46. McLeod D, Pullon S, Benn C, et al. Can support and education for smoking cessation and reduction be provided effectively by midwives within primary

- maternity care? *Midwifery* 2004; 20: 37-50.
47. Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
  48. Serra C, Cabezas C, Bonfill X, Pladevall-Vila M. Interventions for preventing tobacco smoking in public places. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3.
  49. Moher M, Hey K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  50. Sinclair HK, Bond CM, Stead LF. Community pharmacy personnel interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
  51. Coleman T, Antoniak M, Britton J, et al. Recruiting pregnant smokers for a placebo-randomised controlled trial of nicotine replacement therapy. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 29.
  52. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  53. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
  54. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
  55. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  56. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
  57. Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
  58. Cnattingius, LB, Signorello G, Anneren B, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1839-45.
  59. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15: 229-39.
  60. Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, et al. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ* 1996; 313: 1358-62.
  61. Clausson F, Granath A, Ekblom A, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 429-36.
  62. Bracken Mb, Triche EW, Belanger K, et al. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 456-66.
  63. Grosso LM, Triche EW, Belanger K, et al. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1035-41.
  64. Matijasevich A, Santos IS, Barros FC. Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 1676-84.
  65. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, et al. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003; 326: 420-3.
  66. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, et al. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 983-90.
  67. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1177-89.
  68. Bracken MB, Triche E, Grosso L, et al. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002; 13: 165-71.
  69. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 460-6.
  70. Bech BH, Autrup H, Nohr EA et al. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 948-53.
  71. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol* 2005; 25: 631-7.
  72. Fiorentino D, Coriale G, Spagnolo PA, et al. Fetal alcohol syndrome disorders: experience on the field. The Lazio study preliminary report. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42: 53-7.
  73. Calhoun F, Attilia ML, Spagnolo PA, et al. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the study of fetal alcohol spectrum disorders. The International Consortium. *Ann Ist Super Sanità* 2006; 42 (1): 4-7.
  74. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 305-12.
  75. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007; 114: 243-52.
  76. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 1069-73.
  77. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 738-45.
  78. Zajac CS, Abel EL. Animal models of prenatal alcohol exposure. *Int J Epidemiol* 1992; 21: S24-32.
  79. Kesmodel U, Frydenberg M. Binge drinking during pregnancy – is it possible to obtain valid information on a weekly basis? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 803-8.
  80. ISTAT Indagine multiscope sulle famiglie «Aspetti della vita quotidiana» Stili di vita e condizioni di salute Anno 2003. <http://www.istat.it>.
  81. Gareri J, Chan D, Klein J, Koren G. Motherisk Team. Screening for fetal alcohol spectrum disorder. *Can Fam Physician* 2005; 51: 33-4.
  82. Gareri J, Klein J, Koren G. Drugs of

- abuse testing in meconium. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 101-11.
83. Foxcroft DR, Ireland D, Lowe G, Breen R. Primary prevention for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3.
  84. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
  85. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JPA. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
  86. Ferri M, Amato L, Davoli M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programmes for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3
  87. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, et al. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S Preventive Service Task Force. <http://www.preventiveservices.ahrq.gov>.
  88. U.S. Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140: 554-6.
  89. Stade B, Bailey C, Dzenoletas D, Sgro M. Psychological and/or educational interventions for reducing prenatal alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
  90. Doggett C, Burrett S, Osborn DA. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
  91. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, et al. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1365-71.
  92. Lewis C, Suffet IH, Ritz B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 38-47.
  93. Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. *Occup Environ Med* 2003; 60: 173-80.
  94. Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, et al. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 225-32.
  95. von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 662-9.
  96. Parker R, Pearce MS, Dickinson HO, Aitkin M, Craft AW. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999; 354: 1407-14.
  97. Abrahamson S, Tawn EJ. Risk of stillbirth in offspring of men exposed to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2001; 21: 133-44.
  98. Dummer TJ, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 456-6.
  99. Mueller BA, Kuehn CM, Shapiro Mendoza CK, Tomashek KM. Fetal deaths and proximity to hazardous waste sites in Washington State. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 776-80.
  100. Huang L, Sauve R, Birkett N, et al. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178: 165-72.
  101. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 840-5.
  102. O'Leary CM, Bower C, Knuiman M, Stanley FJ. Changing risk of stillbirth and neonatal mortality associated with maternal age in Western Australia 1984-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 541-9.
  103. Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351: 1927-9.
  104. Fretts RC, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995; 333: 953-7.
  105. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 40-5.
  106. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 215-21.
  107. Nybo Andersen AM, Hansen KD, Andersen PK, Davey Smith G. Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1214-22.
  108. Astolfi P, De Pasquale A, Zonta LA. Late paternity and stillbirth risk. *Hum Reprod* 2004; 19: 2497-501.
  109. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
  110. Fretts RC, Elkin EB, Myers ER, Heffner LJ. Should older women have antepartum testing to prevent unexplained stillbirth? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 56-64.
  111. Hankins GD, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006; 30: 20-3.
  112. Costa G, Spadea T, Cardano M, eds. *Disuguaglianze di salute in Italia*. *Epidemiol Prev* 2004; supplement 3: 1-161.
  113. Mayer SE, Sarin A. Some mechanisms linking economic inequality and infant mortality. *Soc Sci Med* 2005; 60: 439-55.
  114. Fairley L, Leyland AH. Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980-2000. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 31-6.
  115. Gnani R, Costa G. Pregnancy outcome, infant mortality and mother's education in Piedmont from 1980 to 1995. *Epidemiol Prev* 2002; 26: 225-33.
  116. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in

- Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1296-301.
- 117.** Guildea ZE, Fone DL, Dunstan FD, Sibert JR, Cartlidge PH. Social deprivation and the causes of stillbirth and infant mortality. *Arch Dis Child* 2001; 84: 307-10.
- 118.** Salihi HM, Kinniburgh BA, Aliyu MH, et al. Racial disparity in stillbirth among singleton, twin, and triplet gestations in the United States. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 734-40.
- 119.** Getahun D, Ananth CV, Selvam N, Demissie K. Adverse perinatal outcomes among interracial couples in the United States. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 81-8.
- 120.** Sharma PP, Salihi HM, Oyelese Y, et al. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 391-7.
- 121.** van Enk A, Buitendijk SE, van der Pal KM et al. Perinatal death in ethnic minorities in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 735-9
- 122.** Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 101-8.
- 123.** Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 313.
- 124.** Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-85.
- 125.** Salihi HM, Sharma PP, Aliyu MH et al. Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 851-6.
- 126.** Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG* 2008; 115: 269-74.
- 127.** Sharma PP, Salihi HM, Oyelese Y, et al. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107: 391-7.
- 128.** Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Caesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1779-84.
- 129.** Gray R, Quigley MA, Hockley C, et al. Caesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population. *BJOG* 2007; 114: 264-70.
- 130.** Kennare R, Tucker G, Heard A, Chan A. Risks of adverse outcomes in the next birth after a first caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 270-6.
- 131.** Bahtiyar MO, Julien S, Robinson JN, et al. Prior cesarean delivery is not associated with an increased risk of stillbirth in a subsequent pregnancy: Analysis of U.S. perinatal mortality data, 1995-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2006.

## *Presentazione del materiale operativo on-line*

([www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it); [www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it))

### *Diagnostica anatomo-patologica*

#### **Protocollo autoptico (flow-chart) (Gaetano Bulfamante)**

Il protocollo autoptico è per l'anatomo-patologo l'equivalente del foglio di diaria per l'internista o il chirurgo ed è parte integrante della cartella clinica del paziente, che «certifica» quello che è stato fatto e come lo si è fatto. Questo aspetto è particolarmente importante, poiché l'autopsia è un «atto unico e irripetibile», che quasi sempre, almeno nella pratica anatomo-patologica del riscontro diagnostico, avviene senza testimoni.

Inoltre il protocollo autoptico può essere una valida guida (una «flow-chart») per i meno esperti: rispondendo alle sue domande si è sicuri di non dimenticare nulla di quanto si deve verificare e descrivere. Se questo non garantisce la corretta interpretazione degli aspetti morfologici rilevati, almeno permette a chi riceverà in consulenza il caso di avere elementi sufficienti per potere esprimere un giudizio diagnostico.

Nella parte on-line del presente libro è riportato il protocollo autoptico per feti e neonati utilizzato presso la II Cattedra di Anatomia Patologica dell'Università degli Studi di Milano. Non vuole avere la pretesa di essere «il protocollo per ogni esigenza».

Il protocollo è costituito da tre parti:

1. il protocollo descrittivo (strutturato come una flow-chart);
2. la scheda di campionamento per l'esame istologico;
3. la scheda «informazioni cliniche»;

e si prefigge di garantire l'evidenza e la rintracciabilità di ogni atto svolto.

Come la esplicitazione degli atti medici è una garanzia per il malato e per il medico, così la trascrizione in un documento ufficiale della tecnica autoptica applicata, degli organi conservati, della loro modalità di eliminazione alla fine dei processi diagnostici, dei consulenti eventualmente utilizzati e dei quesiti posti ad essi, è una dimostrazione dell'interessamento avuto per il paziente e della chiarezza degli intenti e degli obiettivi dell'indagine.

### **Modulo descrizione macroscopica della placenta (Gaetano Bulfamante, Ezio Fulcheri)**

La scheda corrisponde alle indicazioni dal Gruppo Italiano di Anatomia Patologica dell'Embrione, del Feto e dei loro Annessi (G.I. APEFA) della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica – Sezione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP).

Proposta nella sua prima versione dal professor Ezio Fulcheri, è attualmente utilizzata anche dall'U.O. di Anatomia Patologica del DMCO – Polo S. Paolo, dell'Università degli Studi di Milano e dal «Progetto di studio En.Ne.» (encefalopatia neonatale) supportato dalla Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia (SLOG).

È una scheda adattabile alle placente singole o a quelle da gravidanze gemellari bicoriali.

Il maggiore ausilio diagnostico dell'indagine macroscopica è dato dalla localizzazione spaziale e dalla valutazione quantitativa delle lesioni rilevate.

### **Flow chart del campionamento della placenta (Gaetano Bulfamante)**

È il foglio di lavoro su cui registrare le caratteristiche macroscopiche della placenta; la sua struttura a flow chart appare particolarmente utile per i meno esperti e riduce i pericoli di variabilità descrittive.

### **Guida all'esame anatomo-patologico della placenta (Gaetano Bulfamante, Laura Avagliano)**

Viene fornita una guida all'esame anatomo-patologico della placenta, discutendo alcuni «punti critici» della classificazione riportata dall'American Registry of Pathology – Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) nel testo *Placental pathology. Atlas of nontumor pathology, first series*, fascicle 3-2004.

Si è cercato di procedere a una standardizzazione delle procedure che per la loro accessibilità, sostenibilità e riproducibilità possono rappresentare un valido aiuto sia per la diagnostica a livelli di alta qualità, sia per evitare critiche di malpratica in eventuali contenziosi medico-legali. L'ambito diagnostico affrontato è quello della microscopia ottica (con i suoi ausili "normali" della istochimica e della immunoistochimica). Le indagini di microscopia elettronica, di patologia molecolare, di citofluorimetria, di citogenetica e di microbiologia/virologia necessitano di procedure particolari che esulano da queste note.

### **Nomenclatore e codifica delle lesioni placentari (Gaetano Bulfamante, Laura Avagliano)**

Lo schema viene fornito come ausilio per la classificazione e la codifica delle lesioni placentari, nel convincimento che l'utilizzo di una terminologia e di un sistema di codifica comune ai Servizi di Anatomia Patologica italiani possa favorire l'incremento della qualità diagnostica, la creazione di registri di patologia e la ricerca anatomo-clinica. La terminologia delle lesioni placentari adottata è quella tratta da *Placental pathology. Atlas of nontumor pathology, first series*, fascicle 3-2004.

Le diverse lesioni placentari sono accompagnate da un nomenclatore codificato. In una prima tabella le lesioni sono suddivise secondo criteri anatomici ed anatomo-patologici e in una seconda tabella le stesse sono elencate per ordine alfabetico. Questa proposta di codifica nasce dalla difficoltà (e spesso impossibilità) di applicare le codifiche SNOMED alle entità patologiche identificate dall'AFIP-ARP.

## **Normogrammi del feto e della placenta (Cornelia Ileana Navligu, Gaetano Bulfamante)**

Vengono forniti i normogrammi delle misure e dei pesi del feto e della placenta ed i parametri istologici di maturazione viscerale, più utilizzati nella pratica diagnostica. Questi dati sono utili per definire lo stadio di maturazione raggiunto dal feto al momento del decesso e la sua crescita.

L'intento del presente capitolo è quello di fornire e confrontare un ampio quadro di normogrammi auxometrici, al fine di rendere cosciente l'operatore della variabilità presente nei dati riportati dalla letteratura scientifica come «validi e utilizzabili».

Considerando il dibattito relativo all'epoca di gravidanza da cui calcolare la «natimortalità», abbiamo considerato i valori dalla 21<sup>a</sup> settimana di gestazione in avanti, per includere il periodo «allargato» della natimortalità, come da indicazione WHO.

L'abitudine al rilievo quantitativo è fondamentale per l'esecuzione corretta della pratica autoptica. L'anatomo-patologo che non pesa e non misura, ma si limita a descrizioni grossolane («fegato grosso», «cervelletto piccolo»), basate su valutazioni soggettive, danneggia il paziente, mina la credibilità della professione e mette a rischio se stesso, poiché, se contestato, non potrà dimostrare la correttezza delle sue procedure e dei dati su cui ha basato il giudizio diagnostico.

Indice delle tabelle riportate:

- Lunghezza del feto: lunghezza vertice-podice (CR) e lunghezza totale (CH)
- Lunghezza del piede
- Circonferenze corporee: cranica fronto-occipitale; toracica; addominale
- Peso corporeo
- Peso dei principali organi fetali
- Peso della placenta; rapporto peso placenta/peso feto; lunghezza e diametro cordone ombelicale
- Indici istologici di maturazione fetale
- Lunghezza dell'intestino
- Lunghezza peniena

## **Standard del rilievo fotografico macroscopico e radiologico del feto (Gaetano Bulfamante, Ezio Fulcheri, Gianni Botta, Enrico Cardesi)**

Queste procedure nascono dall'esperienza del corso «La fotografia digitale macroscopica in medicina» organizzato a Torino il 19-20 aprile 2004 dal G.I. APEFA della SIAPEC-IAP e da un pensiero continuato sino ad oggi, anche in collaborazione con alcuni medici legali. La standardizzazione delle modalità di esecuzione dei rilievi fotografici e radiologici non è cosa nuova in medicina, poiché le Società Italiane di Odontoiatria hanno già focalizzato il problema, considerandolo «cardine» per una valida attività di consulenza diagnostica, «second opinion» e valutazione medico-legale della qualità dell'operato medico.

In anatomia patologica la problematica della fotografia (sempre più spesso digitale) coinvolge sia l'ambito del rilievo macroscopico che istologico.

Nel capitolo vengono date le principali indicazioni per la standardizzazione delle immagini fotografiche e radiologiche, utili alla efficace documentazione dell'autopsia e della placenta del feto nato morto.

**Modalità effettuazione prelievo della fascia (Giancarlo Gargano)**

Vengono riportate le modalità con cui effettuare il prelievo della fascia al fine di ottenere un campione utile all'indagine del cariotipo.

**Modello della cartella clinica**

Viene riportato (in formato Word) il modello della cartella clinica proposto, che può essere modificata nei singoli contesti. Vengono allegati gli algoritmi diagnostici utili alla compilazione della cartella stessa.

**Protocollo diagnostico**

Viene riportato il modello di protocollo diagnostico proposto e la guida allo stesso.

**Disposizioni legislative**

Sono riportati i testi delle leggi, decreti e circolari commentati nel capitolo relativo agli aspetti medico-legali.

## Postfazioni

Questo volume fornisce un importante contributo alla medicina del feto e dell'embrione, completandola con la conoscenza di uno degli aspetti fondamentali della medicina: lo studio delle cause della morte di un individuo.

Uno studio che non si identifica con l'anatomia patologica (questa, semmai, ne è un importante elemento, certo non l'unico) ma che chiama in causa l'intero sapere medico, focalizzandolo su un tragico evento che, nel caso del feto e dell'embrione, sembra essere stranamente sottovalutato sia nell'ambiente medico che nell'opinione pubblica.

Il nostro approccio alla morte prenatale è totalmente diverso da quello verso la morte di un adulto, e non è difficile capirne le ragioni: la mancanza di una pregressa esperienza diretta con l'individuo morto, il fatto che il senso di vuoto che accompagna la morte è limitato alla mamma e al papà o a una ristrettissima cerchia di parenti, la consolazione frequente (ma assente nella perdita di un adulto) di poter «riparare» con una nuova gravidanza.

E, tuttavia, la morte di un embrione o di un feto ha la medesima dignità della morte di un adulto, se non altro (e mi limito al «se non altro», trascurando gli aspetti umani, etici, sociali) sotto il profilo medico e scientifico: la natimortalità non merita quella sorta di declassamento culturale che sembra prendere spazio nella cultura medica.

Essa, infatti, non è dato meramente statistico, indice del livello sanitario di un paese o caratteristico di alcune aree del mondo: è fatto medico, ancora in gran parte ignoto, il cui studio va affrontato con la medesima attenzione e serietà e scientificità che la *good clinical practice* impone in ogni altro caso medico. E con la medesima pietas.

Sotto questo punto di vista, bisogna ammettere che, accanto ai progressi della diagnostica funzionale del feto e dell'embrione, molte informazioni possono ancora essere fornite dall'esame anatomo-patologico, specie istopatologico, del complesso placenta-prodotto del concepimento. E l'accenno che uno degli autori fa all'opera di G.B. Morgagni, fondamento della medicina e dell'investigazione clinica moderna, è quanto mai attuale: l'esame anatomo-patologico, in questo particolare campo della medicina, è ancora uno strumento di grandissimo valore.

Peraltro, il merito del volume sta nel fatto che il tema della natimortalità è collocato nella corretta prospettiva «clinica», in cui la centralità del paziente (perché tale è per me il cadavere sul tavolo anatomico) diventa preminente sulle specificità delle singole discipline interessate. In altre parole, l'approccio interdisciplinare proposto dagli autori acquista un significa-

to diverso rispetto ad altri trattati di medicina. Non sono diverse discipline che osservano e studiano il fenomeno: è il fenomeno stesso della natimortalità che si impone, per così dire, al sapere medico, chiamando a sé competenze e metodologie specifiche, ma tutte concentrate su quell'aspetto. La medicina dell'embrione e del feto, per l'appunto.

Il tema della natimortalità (o, forse più correttamente, l'intero ambito della perdita della gravidanza) offre anche enormi possibilità di ricerca scientifica che la rendono ancor più affascinante sia da un punto di vista medico che biologico; esse, a mio avviso, potranno rappresentare una significativa implementazione delle successive edizioni del volume, che auspico verranno alla luce.

Questo, tuttavia, nulla toglie al valore della presente edizione: è un'opera assolutamente meritoria sotto ogni profilo la si consideri, culturale, professionale, tecnico, sociale. Soprattutto, rappresenta di per sé un passo importante nel progresso della medicina, riscoprendo, attraverso il gusto dello studio dei fattori che sottendono la morte dell'embrione e del feto, nuovi orizzonti di studio e d'applicazione per una medicina della loro vita: e di questo siamo tutti riconoscenti ai curatori e agli autori.

*Guido Coggi*

Professore Ordinario in Anatomia Patologica  
Università degli Studi di Milano

**N**on so decidermi su quale sia l'aspetto più attraente di questo manuale: il soggetto (la natimortalità), il metodo (l'audit), l'oggetto (il manuale stesso).

Finalmente un manuale vero, mi sono detto alla fine della lettura delle bozze. Un testo corposo, completo, attraente, che non leggi tutto d'un fiato, che non consulti per la ricchezza di un capitolo, quello sugli aspetti epidemiologici (eccellente) o quello sugli aspetti medico-legali (anche questi sono trattati), ma che ti tieni sulla scrivania per lavorare, per capire meglio ciò che accade nella tua routinaria vita professionale.

Un testo dedicato, finalmente, al più trascurato dei pazienti: il nato morto. Ovvero un soggetto, una persona, che pur nella sua breve esistenza ha lasciato segnali, emozioni, ricordi. Tanto da indurre gli autori ad aprire proprio con un capitolo sugli aspetti relazionali, sulle competenze di comunicazione che il professionista può mettere in gioco per aiutare i genitori ad «accomiarsi» dal figlio, già morto. Finalmente un testo che non affronta accademicamente l'argomento ma che mette al centro il metodo, e te lo spiega nei dettagli, per affrontare uno specifico problema.

Prevenzione. È l'obiettivo finale di questo sforzo multidisciplinare. O meglio, riduzione del rischio, di un rischio troppo alto in confronto a quanto può essere previsto nel migliore dei mondi. Ma prevenire significa prima di tutto individuare le cause, ma, e prima ancora, è necessario avere la volontà di cercarle e avere gli strumenti per cercarle. Questo manuale ti convince e ti aiuta. Ti aiuta e ti convince. Nella volontà e nell'azione.

Dopo questo manuale, come ostetrico, come pediatra, come neonatologo, come medico, non è più possibile uscire dalla sala parto e dedicarsi alle altre incombenze. Ti devi occupare di lui. Di lui e dei suoi genitori, a lungo. Non ci sono più scuse né per se stessi né per chi organizza i tempi di lavoro. Gli amministratori. Anche gli amministratori ameranno questo manuale. Per il metodo, per aver avuto l'occasione di avere chiaro il faticoso indispensabile lavoro «multidisciplinare» (più produttivo certo ma anche più impegnativo nei tempi) che sta dietro ogni atto medico.

Il titolo del manuale è *La natimortalità*. Ma il sottotitolo è ancor più attraente: *Audit clinico e miglioramento della pratica assistenziale*. È immaginabile che sia il primo di una serie di manuali che coniughino accademia e pratica, conoscenza e azione? Che colmino il *gap between knowledge and practice*? Forse sì. Basta riflettere su chi è il coordinatore del progetto editoriale. Ulteriore merito di questa operazione.

Ma a proposito del «chi», ecco il segreto di questo manuale. Ecco perché sono indeciso sull'aspetto più attraente di questo testo (soggetto – metodo – oggetto). Sono i curatori. Ne sono sicuro. Conosco bene uno di loro: raro esempio di ottima esperienza clinica, profonda capacità metodologica ed eccellente sensibilità relazionale.

*Pierpaolo Mastroiacovo*

Direttore del Centre of the International Clearinghouse  
for Birth Defects Surveillance and Research







Finito di stampare nel mese di ottobre 2008  
dalle Arti Grafiche Tris srl  
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma  
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma

