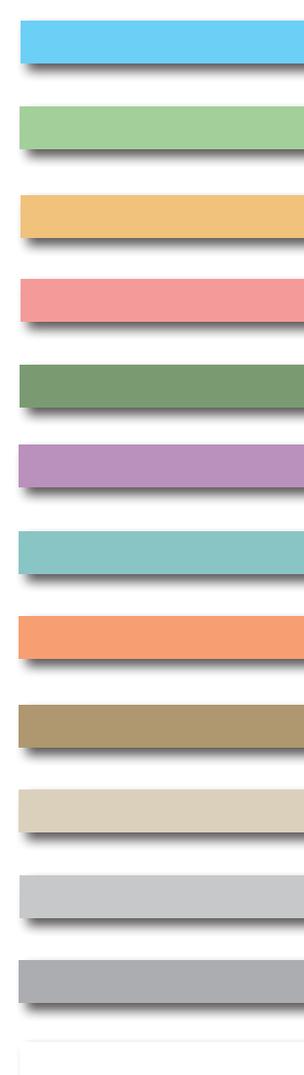
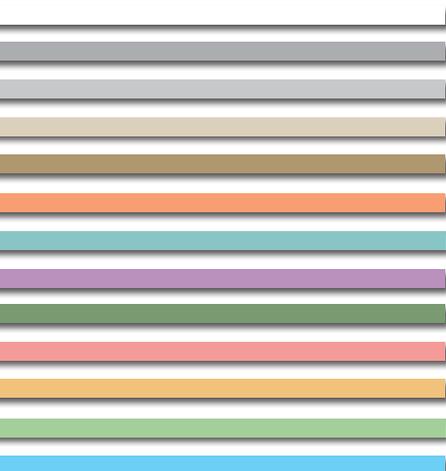


Giunta Regionale
Direzione Generale Cura della persona,
Salute e Welfare

La sorveglianza della Mortalità Perinatale

Report quinquennale del progetto di sorveglianza

Gennaio 2020



A cura di:

Fabio Facchinetti

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - UOC Ginecologia e Ostetricia

Giancarlo Gargano

Azienda USL - IRCCS di Reggio Emilia - UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Francesca Monari

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - UOC Ginecologia e Ostetricia

Cristina Salerno

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - UOC Ginecologia e Ostetricia

Enrica Perrone

Azienda USL di Modena - Direzione Sanitaria

Gaia Po

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - UOC Ginecologia e Ostetricia

Roberto D'Amico

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena - UOS di supporto statistico-metodologico alla ricerca clinica

*Per il gruppo Audit Regionale**

**Elenco a pag. 37 elenco*

Si ringraziano le professioniste e i professionisti delle Aziende Sanitarie dell'Emilia-Romagna che hanno collaborato alla raccolta, al controllo e alla trasmissione dei dati.

Un **ringraziamento** a Sergio Battaglia per il supporto alla stesura del documento.

Un **ringraziamento particolare** a Dante Baronciani, che ha promosso l'interesse per questo progetto e ha fornito un contributo essenziale al suo sviluppo.

© Regione Emilia-Romagna – Gennaio 2020

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il documento è disponibile all'indirizzo www.saperidoc.it sul portale del Servizio Sanitario Regionale della Regione Emilia-Romagna

Indice

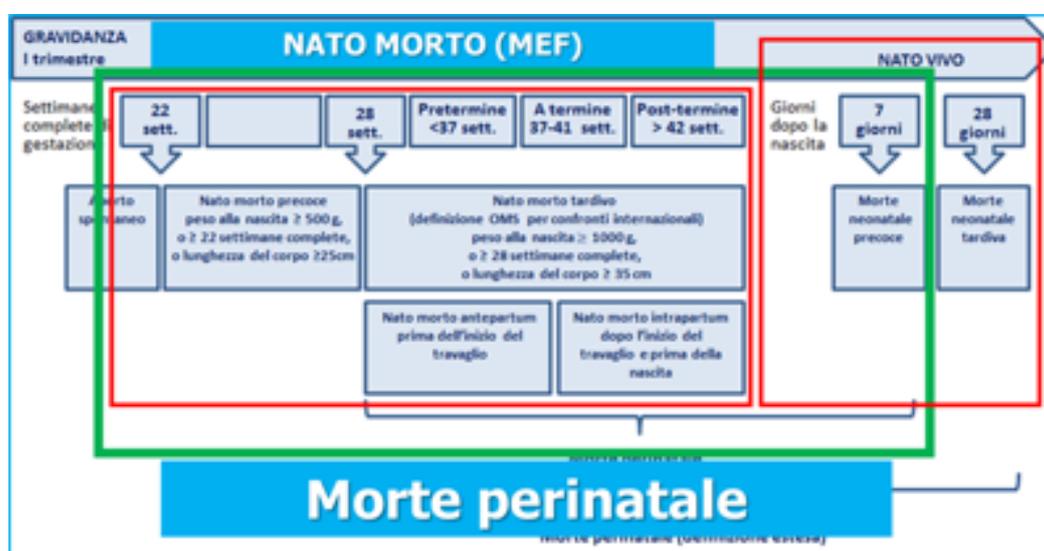
5	La Mortalità Perinatale
9	Mortalità Neonatale Precoce e Tardiva
12	Natimortalità in Emilia-Romagna
14	La raccolta dei dati e il protocollo diagnostico
14	La formazione degli operatori
15	Risultati del Progetto 2014-2018
		1. La rilevazione delle morti endouterine	
		2. I Fattori di rischio della Morte Endouterina	
		3. Le cause di morte	
		4. La qualità dell'assistenza	
31	Mortalità Neonatale Precoce in Emilia-Romagna
34	Commento
36	Aree di miglioramento
37	Componenti del Gruppo di Sorveglianza della Natimortalità
38	Bibliografia
40	Allegati
57	Abstract dei casi clinici

.

La Mortalità Perinatale

La mortalità perinatale è un concetto che cerca di rappresentare sotto un'unica etichetta i fenomeni che portano al decesso in utero e quelli che intervengono nell'immediata vita postnatale e ciò corrisponde all'idea che molti dei fattori patogenetici che portano a morte nei primi giorni di vita riconoscono una eziologia intrauterina. Per il calcolo della mortalità perinatale, infatti, si procede alla sommatoria della mortalità endouterina (MEF) con la mortalità neonatale precoce che avviene entro i primi 7 (0 – 6) giorni di vita: questo dato, diviso per il numero totale dei nati (vivi e morti), consente di calcolare il tasso di mortalità perinatale (Figura 1).

Figura 1 Morte perinatale (modificata da <https://www.epicentro.iss.it/itoss/EpidMortPerinatale>).



Il «nato morto» è, secondo la 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 aria nei polmoni». Nella legislazione vigente in Italia la differenza tra «aborto» e «nato morto» viene posta a 25⁺⁵ settimane di età gestazionale; un prodotto del concepimento senza vitalità espulso entro 180 giorni di età gestazionale è considerato aborto, dal 181° giorno è considerato nato morto.

Sulla base delle indicazioni dell'OMS invece, l'*International Stillbirth Alliance* utilizza il cut-off della vitalità neonatale a partire da 22 settimane di gestazione (154 gg) e raccomanda i seguenti criteri per differenziare il nato morto dall'aborto¹:

Aborto	Nato morto
<ul style="list-style-type: none"> • Parto di un feto morto <22 settimane di e.g. • o diagnosi di morte fetale prima delle 22 settimane di e.g., senza tener conto dell'epoca di espulsione del feto e peso neonatale <500 grammi 	<ul style="list-style-type: none"> • Parto di un feto, morto ≥ 22 settimane di e.g. • o diagnosi di morte fetale dopo le 22 settimane di e.g. • o peso neonatale ≥ 500 g (se l'e.g. non è conosciuta)

Si stima che ogni anno 2,6 milioni di bambini muoiano nelle ultime 12 settimane di gestazione, prima di nascere, a fronte dei 2,5 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. Il 98% delle MEF avviene in Paesi con reddito basso o intermedio; nella maggior parte dei casi l'evento è evitabile. Nei Paesi occidentali l'incidenza di MEF da 28 settimane di età gestazionale (eg) è circa 3,5/1000 (variabilità: 1,3-8,8) e l'Italia registra 3,3/1000 nati (dati ISTAT, da 26 settimane di eg)². Nei Paesi in via di sviluppo, invece, il tasso raggiunge il 28-32‰ come nell'Asia del Sud e nell'Africa Sub-Sahariana.

Una diversa definizione del cut-off di MEF si riflette anche sul calcolo dei tassi di *mortalità perinatale*. Tutti i neonati deceduti dopo la nascita entrano nel calcolo della mortalità neonatale precoce, indipendentemente dall'età gestazionale; nel caso dei nati morti, la differenziazione tra «aborto» e «nato morto» - basata unicamente sulla determinazione dell'età gestazionale - comporta che un feto di 25⁺⁵ settimane non rientri nel computo della mortalità perinatale se deceduto prima della nascita (in quanto in Italia definito come «aborto»), ma vi rientri se nato vivo e deceduto immediatamente dopo la nascita.

La diversa definizione del cut-off rende problematico il confronto internazionale dei dati di mortalità perinatale³ se si «aggiustano» i tassi per peso ≥ 1000 g o ≥ 28 settimane di età gestazionale, si osserva una riduzione della variabilità tra i diversi paesi compresa tra il 14‰ e il 40‰.

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. Inoltre, analizzando l'epoca di decesso del nato morto, la maggior parte dei casi si verifica prima dell'inizio del travaglio (antepartum), 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 natimortalità¹.

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.

La natimortalità presenta dei fattori di rischio differenti tra i Paesi in via di sviluppo e quelli occidentali. Una revisione sistematica⁴ ha identificato i fattori di rischio materni (malattie e altri fattori) che più frequentemente sono associati a un incremento del tasso di natimortalità nei Paesi occidentali e sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2⁵. Per talune patologie/condizioni, i *ranges* di variabilità del tasso stimato di natimortalità sono molto ampi a dimostrazione dell'incerta attribuzione.

Tabella 1 Stima dei fattori di rischio materni (malattie) e rischio di natimortalità⁵.

Condizioni	Prevalenza	Tasso stimato di mortalità	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 25,0-29,9kg/m ²	21,0%	12,0-15,0‰	1,9-2,7
indice massa corporea >30,0 kg/m ²	20,0%	13,0-18,0‰	2,1-2,8

Tabella 2 Stima dei fattori di rischio materni (altri fattori) e rischio di natimortalità⁵.

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.)			
35-39 anni	0,2-2,0%	12,0-20,0‰	2,2-3,0
≥40 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

Il motivo per cui è importante affrontare il tema della natimortalità è la carenza di informazioni che fino a 10 anni fa interessava il nostro paese non permettendo di definire interventi appropriati per ridurre la frequenza dell'evento e della sua ricorrenza. La mancata esecuzione degli accertamenti necessari e l'insufficiente competenza nell'effettuazione delle indagini determinano la difficoltà a individuare le condizioni associate al decesso (e le eventuali cause).

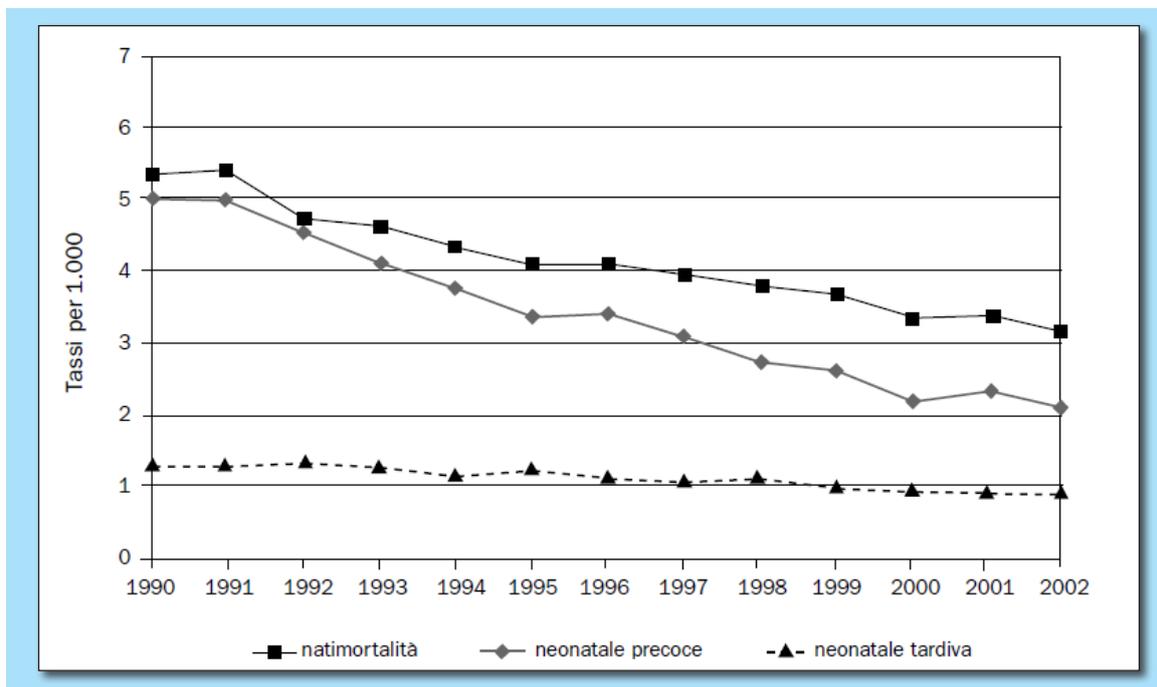
Il nato morto rappresenta un'esperienza drammatica, non solo per i genitori, ma anche per i professionisti, specie se si verifica nelle ultime settimane di gestazione. La mancanza di sufficienti conoscenze delle condizioni associate all'evento determina sia un senso di impotenza, sia un approccio difensivo che tende a limitare l'indagine di eventuali carenze sul

piano assistenziale. Questa indagine risulterebbe assai utile per ridurre il rischio di ricorrenza e - questione non secondaria - garantire un documentato 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.

La difficoltà precedentemente esposta nel differenziare, al momento della registrazione, i nati morti dai bambini deceduti nei primi minuti di vita (soprattutto per nati a età gestazionali estremamente basse) è una delle ragioni che hanno determinato, negli anni Cinquanta, la scelta di accorpare i nati morti ai morti entro i primi 7 giorni di vita (*mortalità neonatale precoce*) che costituiscono insieme la mortalità perinatale. A rafforzare tale scelta stava inoltre il fatto che un importante contributo alla natimortalità era determinato dal decesso intrapartum che oggi, nei Paesi sviluppati, è viceversa marginale, poiché la quasi totalità dei decessi si verifica prima dell'inizio del travaglio. Un ulteriore 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 e, soprattutto, alla consapevolezza che le cause di morte di un bambino nella prima settimana di vita fossero da ascrivere a un comune denominatore costituito dalla storia intrauterina e dall'assistenza ostetrica⁶.

Nella Figura 2 è riportato l'andamento delle componenti della mortalità perinatale in Italia nel periodo 1990-2002 dove si può osservare 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%)⁵.

Figura 2 Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva in Italia, 1990-2002⁵.



Mortalità Neonatale, Precoce e Tardiva

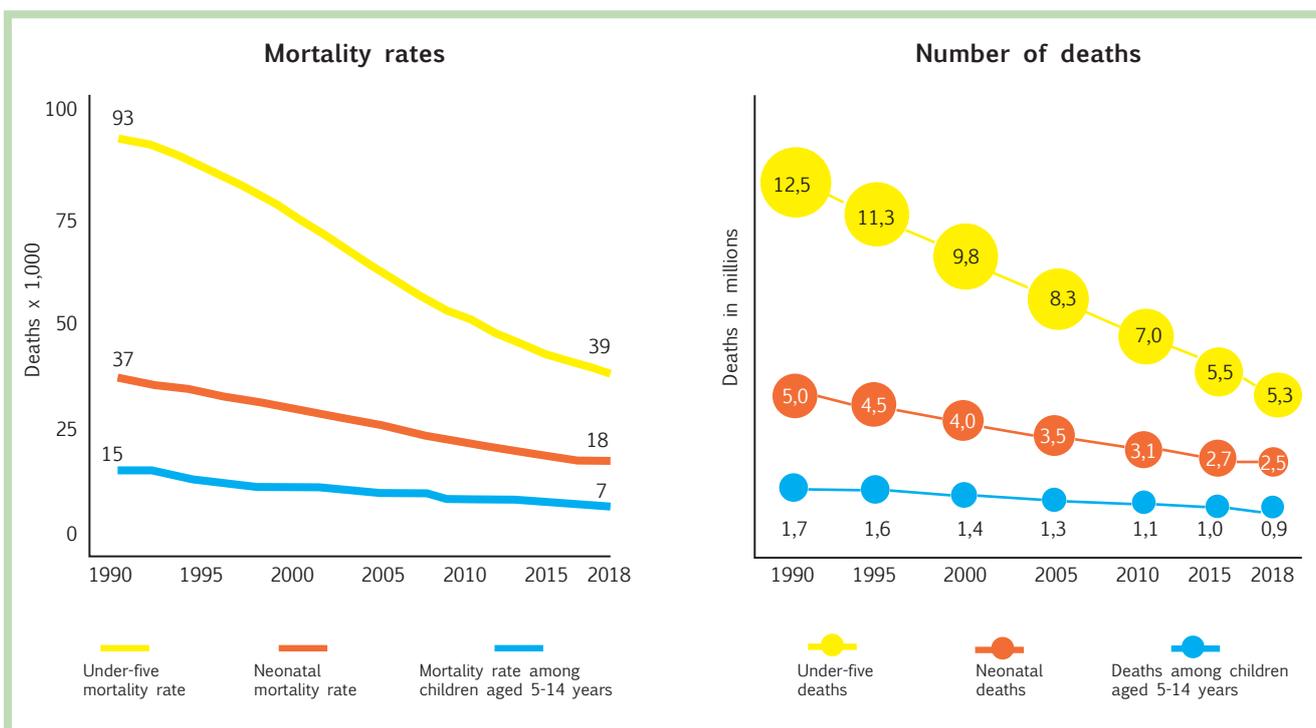
Il tasso di mortalità neonatale costituisce un valido indicatore di salute e di qualità delle cure erogate in ambito sia ostetrico che neonatologico.

La mortalità neonatale si riferisce a tutte le morti che avvengono nei primi 28 giorni di vita. Sulla base di quando avviene l'evento, si suole distinguere una *mortalità neonatale precoce* se il decesso sopravviene entro la prima settimana (0 – 6° giorno) di vita rispetto a una *mortalità neonatale tardiva*, tra 7° e 28° giorno di vita. Il significato di questa distinzione in passato si basava essenzialmente sulla diversa patogenesi; negli ultimi anni, a causa del miglioramento delle cure neonatali, si è assistito a un progressivo *shift* dalla mortalità neonatale precoce a quella tardiva anche in casi a genesi prevalentemente intrauterina o perinatale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2018, ha stimato globalmente in 2,5 milioni il numero dei morti nel primo mese di vita, approssimativamente 7.000 morti al giorno. Circa un terzo di questi decessi avviene nel primo giorno di vita e tre quarti nella prima settimana di vita⁷.

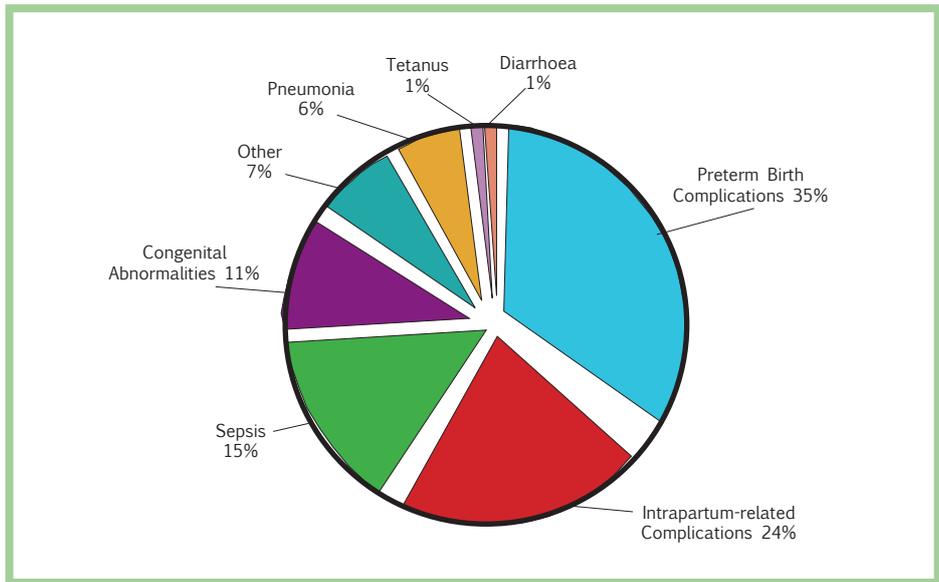
Nel corso dei decenni, la mortalità neonatale si è ridotta in maniera significativa, ma il suo decremento è stato più graduale rispetto a quello della mortalità al di sotto dei 5 anni di vita (Figura 3). Globalmente, il contributo della mortalità neonatale a quella sotto i 5 anni è passato dal 40% nel 1990 al 47% nel 2018.

Figura 3 Trend della mortalità sotto i 5 anni e neonatale (modificata da *Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019*⁷).



In età neonatale, l'eziologia più frequente di mortalità è la prematurità e le sue complicanze, seguita dalle complicanze intrapartum e dalle infezioni (Figura. 4).

Figura 4 Cause di mortalità neonatale (modificato da Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019').



Negli ultimi decenni, si è osservata una diffusa e marcata riduzione della mortalità neonatale, fenomeno che ha accomunato sia i Paesi avanzati che quelli in via di sviluppo; persistono, tuttavia, differenze estremamente ampie nei tassi di mortalità neonatale fra le aree del mondo (Figura 5 e Figura 6).

Figura 5 Frequenza Mortalità Neonatale nel Mondo (da WHO: https://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal/en/).

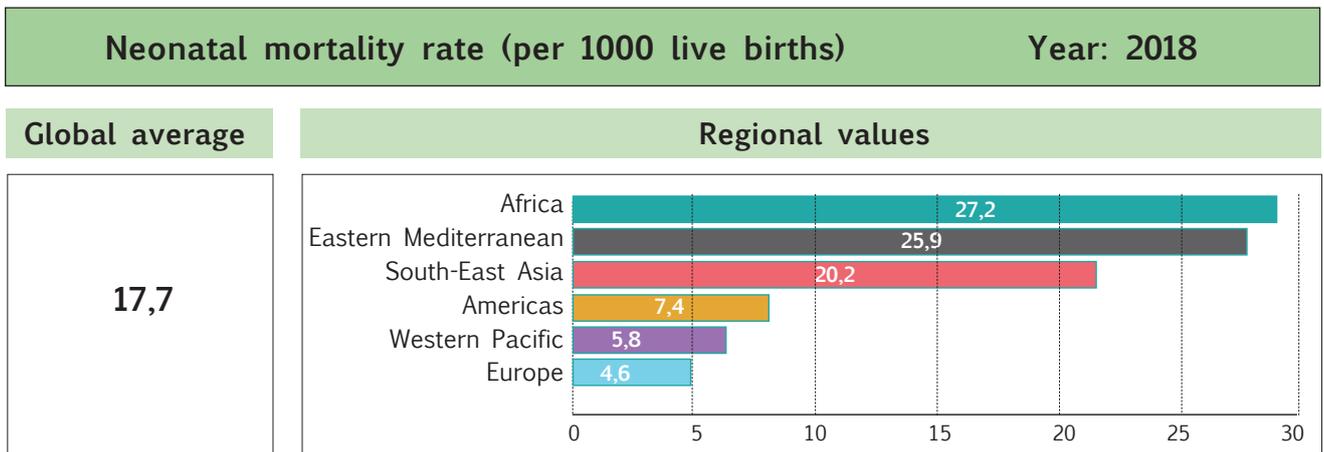


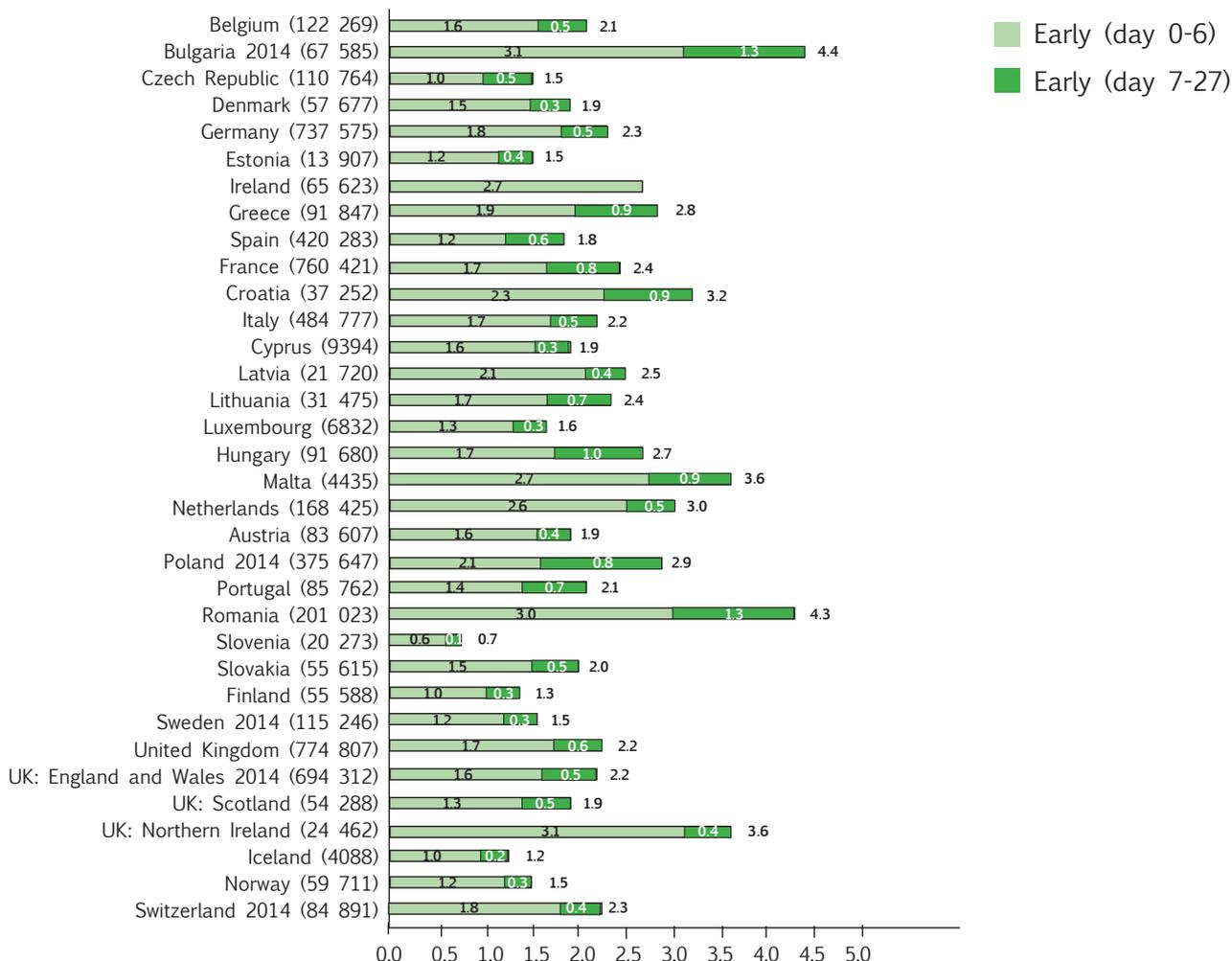
Figura 6 Variazioni della mortalità neonatale nel mondo (modificata da Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019⁷).

Paese	Mortalità Neonatale ‰		Paese	Mortalità Neonatale ‰	
	1990	2018		1990	2018
ITALIA	6	2	CINA	29	4
DANIMARCA	4	3	INDIA	57	23
FINLANDIA	4	1	MAROCCO	36	14
SVEZIA	4	2	NIGERIA	54	25
USA	6	4	PAKISTAN	65	42
REGNO UNITO	4	3	LIBIA	21	6
SPAGNA	5	2	IRAN	26	9
GERMANIA	3	2	KENIA	28	20
OLANDA	5	2	EGITTO	33	11
GRECIA	6	3	BRASILE	25	8
GIAPPONE	3	1	SOMALIA	45	38
AUSTRALIA	5	2	TURCHIA	33	5

Il Rapporto Euro-Peristat ha rilevato una eterogenità nel tasso di mortalità neonale anche in Europa: il range va dall'1,2 per 1000 nati vivi in Islanda al 4,3 per 1000 in Romania e 4,4 per 1000 in Bulgaria, con un contributo della mortalità neonatale precoce che oscilla tra il 63 e l'87,5% (Figura7).

I fattori di rischio principali di mortalità neonatale si confermano essere l'età gestazionale e il peso alla nascita: il 45-48% dei decessi coinvolge soggetti con età gestazionale inferiore a 28 settimane o con peso inferiore a 1000 g⁸.

Figura 7 Mortalità neonatale, precoce e tardiva in Europa (da Euro-Peristat Project⁸).



Natimortalità in Emilia-Romagna

Nella Delibera della Giunta Regionale (DGR) 533/2008⁹ il tema della natimortalità era stato affrontato con il fine ultimo di indicare gli interventi utili a ridurre la frequenza di questo esito e migliorare la pratica assistenziale. Più recentemente, il medesimo obiettivo era stato posto a livello nazionale con il Decreto Ministeriale 7 ottobre 2014¹⁰.

Nella DGR, tra gli interventi da attuare, era stata indicata la costituzione di gruppi di lavoro multidisciplinari (ostetrico-ginecologo, neonatologo o pediatra, anatomopatologo, altri specialisti) per la realizzazione di audit a livello locale e regionale.

Una recente revisione della letteratura raccomandava a tutti i Paesi di eseguire audit perinatali in modo da approfondire l'analisi della causa di morte e dei fattori a essa associati, documentare e catalogare i casi di morte endouterina del feto (MEF) avvenuti, valutare la qualità dell'assistenza e studiare azioni per garantirne un miglioramento, nonché fornire risposte alla coppia su quanto avvenuto ed eseguire il counselling per le eventuali future gravidanze². I Paesi che hanno organizzato sistemi di sorveglianza con queste caratteristiche su scala nazionale sono ancora pochi, ma in tutti si è riscontrata, successivamente alla realizzazione di questi programmi, una riduzione del tasso di natimortalità^{11,12}.

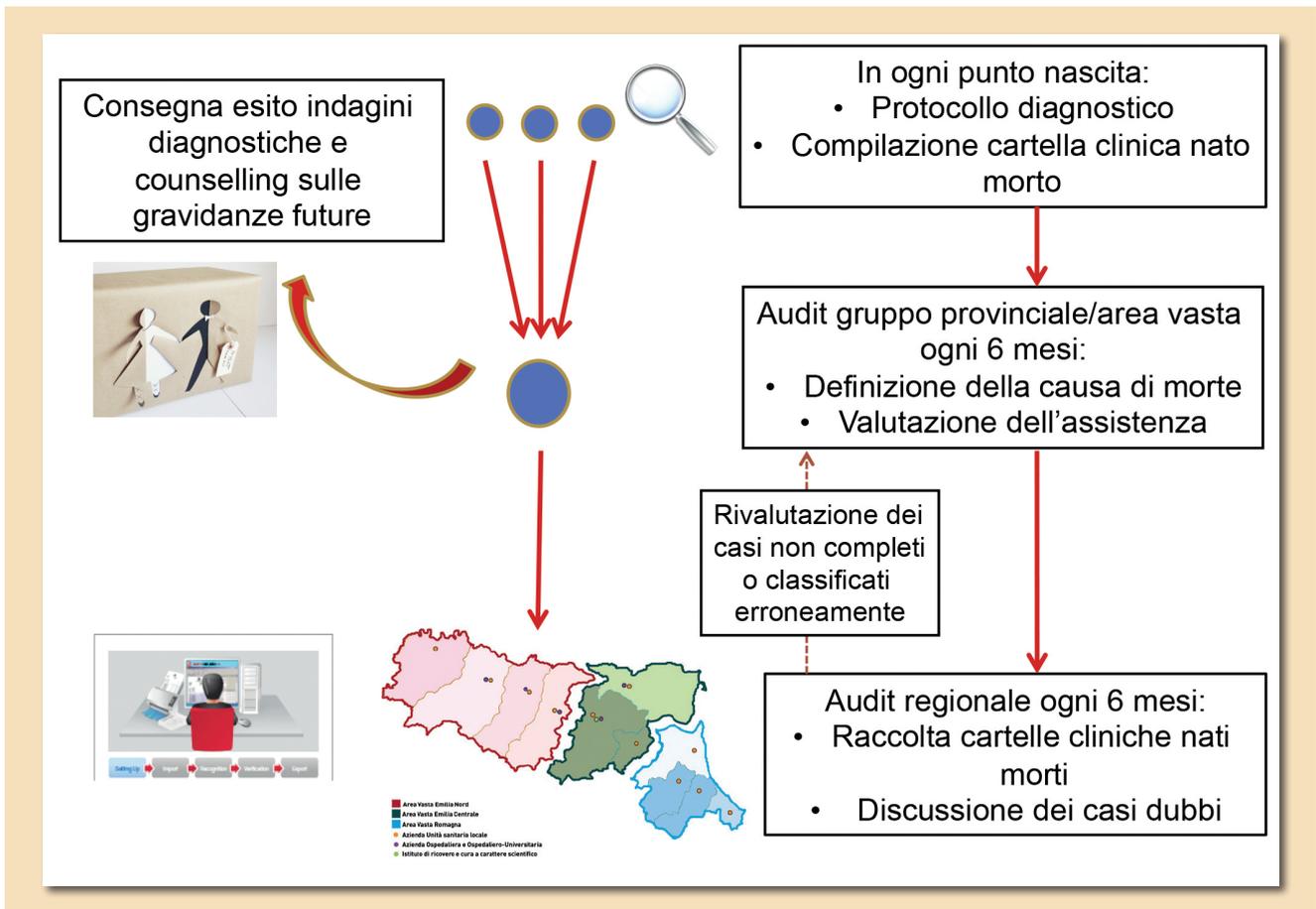
Sulla base delle indicazioni della DGR 533/2008, nell'ambito delle attività del *Sottogruppo Natimortalità della Commissione Nascita*, è stata dapprima realizzata la cartella clinica del nato morto⁹ (Allegato 1), uniforme in tutti i punti nascita della Regione Emilia-Romagna e, successivamente, è stato elaborato, condiviso e diffuso un protocollo diagnostico-assistenziale (Allegati 2 e 3) da attuare per ciascun caso di nato morto. Infine è stato prodotto anche un modello di refertazione di restituzione del caso alla coppia (Allegato 4).

La realizzazione dell'audit si è concretizzata con l'istituzione, dal 2014, di gruppi di lavoro locali (provinciali o di area vasta) costituiti da almeno un ginecologo, un neonatologo e un anatomopatologo. Tutti i punti nascita hanno nominato un proprio rappresentante all'interno del gruppo di lavoro della loro area; nel gruppo vengono rilevati e discussi i casi di natimortalità. Da allora i gruppi locali si sono incontrati con cadenza semestrale per la discussione dei casi e per l'analisi dei risultati delle indagini eseguite secondo il protocollo diagnostico regionale uniforme. Utilizzando tutti gli elementi raccolti, ogni gruppo di lavoro ha definito la causa di morte principale, la sua potenziale evitabilità e la qualità dell'assistenza erogata per ogni caso di MEF di propria pertinenza. Successivamente, un gruppo di lavoro regionale (il già citato *Sottogruppo Natimortalità della Commissione Nascita*) - costituito dai referenti dei gruppi interprovinciali e da altri specialisti (microbiologi, genetisti, anatomopatologi) - si è incontrato con cadenza semestrale per raccogliere le cartelle cliniche dei nati morti con le relative cause di morte, conteggiare la casistica e discutere i casi definiti dubbi durante gli incontri presso le sedi locali; ogni caso valutato come non completo o erroneamente classificato è stato ridiscusso con il gruppo di lavoro locale per ulteriori approfondimenti e ridefinito da quello regionale (Figura 8).

La restituzione delle informazioni alla coppia, uno degli obiettivi primari del progetto, è avvenuta in prima istanza 8-12 settimane dopo il parto: in questa occasione è stata consegnata una copia degli esami diagnostici e sono stati programmati eventuali indagini supplementari. Successivamente, la coppia veniva riconvocata nei tempi opportuni e si procedeva alla refertazione (Allegato 4) indicante la causa di morte definita dall'audit e le eventuali indicazioni per ridurre il rischio di ricorrenza nelle future gravidanze.

Sia durante il ricovero che nell'incontro di restituzione, alla coppia è stato offerto un supporto psicologico e/o un raccordo con psicologi del territorio.

Figura 8 Sistema di Sorveglianza della Natimortalità in Emilia-Romagna.



L'analisi dell'assistenza fornita durante la gravidanza e il travaglio-parto è avvenuta categorizzando ogni caso in una delle 4 classi di qualità assistenziale^{11,12}.

Dal 2018, la *Commissione Nascita* ha evidenziato la necessità di estendere la modalità di sorveglianza delle morti in utero, anche alle morti neonatali precoci (entro i 7 giorni di vita). Il *Sottogruppo Natimortalità* è stato rinominato *Sottogruppo della Mortalità Perinatale* e sono stati coinvolti un numero ulteriore di neonatologi i quali, insieme a quelli già presenti, hanno provveduto a creare una *scheda clinica del neonato deceduto entro 7 giorni dalla nascita* (Allegato 6). Dal 2019, è iniziata la raccolta delle schede a livello interprovinciale con la stessa modalità descritta precedentemente per le morti in utero.

Un altro tema di interesse del *Sottogruppo della Mortalità Perinatale della Commissione Nascita* è stato la disomogeneità nei tempi e nelle modalità di refertazione dell'istologia placentare e dell'autopsia. Si è quindi concordato un modello di refertazione dell'esame istologico placentare (Allegato 5).

La raccolta dei dati e il protocollo diagnostico

La diagnosi di MEF in Regione Emilia-Romagna, in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹ (OMS), è stata definita come la morte del prodotto del concepimento avvenuta dopo le 22 settimane di gestazione o con l'espulsione di un neonato morto di peso >500 g, nel caso in cui l'età gestazionale non sia nota (evento piuttosto infrequente).

La *cartella clinica del nato morto* prevede la registrazione dei dati anamnestici materni (anamnesi familiare, personale e fattori di rischio), la storia ostetrica, la valutazione neonatologica e gli accertamenti effettuati, con un particolare rilievo attribuito all'indagine autoptica e istopatologica della placenta (Allegato 5).

Il *protocollo diagnostico* utilizzato recepisce quello contenuto nella L. 31/2006¹³ e definisce l'esecuzione di precise indagini: esami ematochimici e sierologici materni, citofluorimetria per la diagnosi dell'emorragia feto-materna, tamponi microbiologici placentari e fetali, emocoltura fetale, amniocentesi o biopsia della *fascia lata* per esame citogenetico, esame obiettivo e foto del neonato, istologia placentare e autopsia. A distanza di 8-12 settimane dal parto vengono pianificate indagini supplementari per trombofilia materna, funzionalità tiroidea, emoglobina glicata e autoimmunità (Allegato 2).

La classificazione scelta per attribuire la causa di morte è la ReCoDe¹⁴, che comprende - diversamente da altri sistemi classificativi - fra i processi causali di morte anche le anomalie della crescita fetale e la patologia placentare e consente una attribuzione più precisa della causa, riducendo il numero di MEF che rimangono inspiegate¹⁵.

Nella classificazione ReCoDe si identificano le cause primarie di morte raggruppate in: patologia fetale, cordonale, placentare, anomalie del liquido amniotico, dell'utero, patologie materne, trauma, asfissia intrapartum e inspiegate, oltre a eventuali fattori associati.

Formazione degli operatori

Negli anni 2012-13 è stata offerta, presso tutti i punti nascita regionali, una Formazione a Distanza (FAD) per formare/aiutare i professionisti circa la compilazione della cartella clinica e la messa in atto del protocollo diagnostico. In tutti i centri referenti provinciali, nel corso dell'ultimo quinquennio, è stato organizzato almeno un Corso di Formazione/Convegno atto a sviluppare sensibilità sul tema e ad approfondire i vari aspetti delle procedure diagnostiche assistenziali, con particolare riguardo anche agli aspetti relazionali e comunicativi.

La maggior parte dei punti nascita si è dotata di uno strumento informativo utile alla coppia per affrontare i diversi problemi legati all'evento, ad es. procedure di sepoltura, presenza di associazioni di auto-mutuo aiuto, etc.

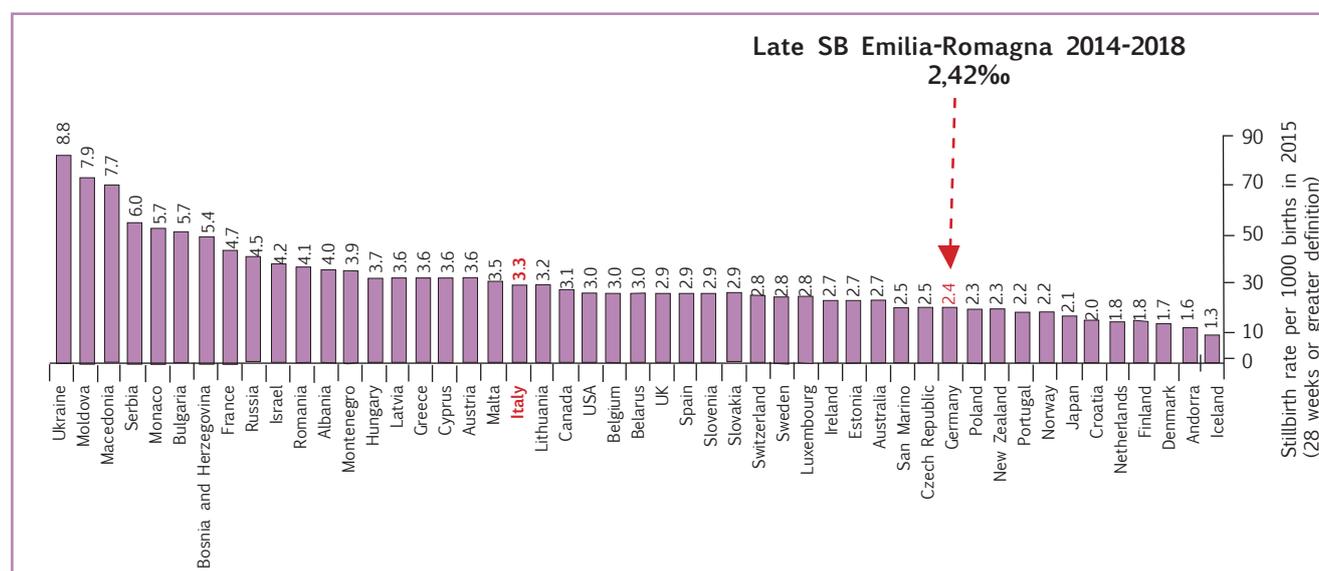
RISULTATI DEL PROGETTO 2014-2018

1) La rilevazione delle Morti Endouterine

Nel quinquennio 2014-2018 il processo di audit ha rilevato 552 morti fetali (di cui 41 intrapartum – 7,4% del totale) su 173.998 nascite, con un tasso di natimortalità pari a 3,17%. Utilizzando il limite di 180 giorni - come previsto dalla legislazione nazionale - i casi di nati morti sono 473, con un tasso di natimortalità pari a 2,72%.

Le MEF precoci, avvenute tra 22⁺⁰ e 27⁺⁶ settimane di gestazione, sono 130, pari a 0,75%; quelle tardive, avvenute da 28⁺⁰ settimane in poi, come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono 421, pari a 2,42% (Figura 9).

Figura 9 Incidenza di morti endouterine tardive - Late Stillbirth (LB) - (≥ 28 settimane) nei paesi occidentali².



Le analisi dei dati sono quindi state condotte su una popolazione totale di 552 casi; di questi, 4 hanno una documentazione clinica incompleta o mancante a causa del suo sequestro da parte dell'autorità giudiziaria.

La casistica rilevata dall'audit non è esattamente sovrapponibile a quella registrata nel flusso del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), nel quale i casi di MEF - nello stesso arco temporale - risultano 521, 31 in meno di quelli raccolti dall'audit. La disparità è ancora maggiore, pari a 38 casi, considerando i nati morti in epoche gestazionali più basse (Tabella 3).

Tabella 3 Confronto tra i casi rilevati da CedAP e quelli da Audit.

Epoca gestazionale	Casi rilevati da CedAP	Casi rilevati da Audit	Differenza CedAP-Audit
22-27 settimane	92	130	-38
≥ 28 settimane	429	421	8
TOTALE	521	551*	-30

*Di un caso, rilevato dall'Audit e non nel CedAP, non è nota l'epoca gestazionale.

La copertura delle principali indagini diagnostiche è riportata nella sottostante Tabella 4. Stante la buona copertura per le indagini anatomopatologiche, si rileva un ridotto ricorso alla emocoltura fetale, limitata sia dalla disponibilità di sangue, che dal mancato ricorso alla puntura intracardiaca.

Tabella 4 Copertura delle principali indagini diagnostiche.

COMPLETEZZA INDAGINI DIAGNOSTICHE	92.4 %
ISTOLOGIA PLACENTARE	92.0 %
AUTOPSIA FETALE	88.8 %
EMOCOLTURA FETALE	56.0 %
CARIOGRAMMA VALIDO	37.3 %

Inoltre, altro punto cruciale, è l'elevato numero di fallimenti delle colture cellulari atte alla cariotipizzazione; benché in molti casi le indagini prenatali invasive diano certezza della mappa cromosomica, ciò viene a mancare in altrettante situazioni. La risposta a tale carenza diagnostica è l'implementazione del CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) array, con referti limitati alla segnalazione delle medesime anomalie cromosomiche riscontrabili con il cariotipo.

2) I Fattori di rischio della Morte Endouterina

Di seguito sono riportate le tabelle (Tabelle 5-15) in cui vengono analizzati i fattori di rischio per MEF rispetto alla popolazione di nati vivi in Emilia-Romagna nel periodo 2014-2018. Benché la raccolta dati circa le MEF sia più completa, l'analisi non è esaustiva, perché ristretta solo a quei fattori di rischio rilevati anche nella popolazione generale attraverso il flusso CedAP. Le seguenti analisi sono univariate.

Tabella 5 Rischio di natimortalità secondo l'età della madre nel periodo 2014-2018.

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
ETÀ MATERNA					
<35 anni	330	112.937	2.91	Riferimento	
35-40 anni	173	50.055	3.44	1.18	0.98 - 1.42
>40 anni	45	10.262	4.37	1.50	1.10 - 2.05
Totale	548	173.254			

Il rischio di MEF aumenta progressivamente al crescere dell'età materna, raggiungendo una significatività statistica nel gruppo di donne oltre i 40 anni.

Tabella 6 Rischio di natimortalità secondo la scolarità della madre nel periodo 2014-2018 (solo dati CedAP).

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
SCOLARITÀ					
Alta	134	56.664	2.36	Riferimento	
Media	233	73.266	3.18	1.34	1.09 - 1.66
Bassa	154	43.516	3.54	1.49	1.19 - 1.88
Totale	521	173.446			

La scolarità è associata al rischio di MEF (Tabella 6): al ridursi del livello di istruzione aumenta il rischio di avere un nato morto.

Tabella 7 *Rischio di natimortalità secondo l'area geografica di provenienza materna nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
AREA DI PROVENIENZA					
Italia	311	109.847	2.82	Riferimento	
Europa dell'Est	67	25.103	2.66	0.94	0.72 - 1.23
Nord Africa	60	14.123	4.23	1.50	1.14 - 1.98
Sub continente indiano	35	6.903	5.04	1.79	1.26 - 2.54
Africa Sub-Sahariana	57	6.908	8.18	2.90	2.18 - 3.85
Altre	22	9.672	2.27	0.80	0.52 - 1.24
Totale	552	172.556			

Le madri con cittadinanza italiana sono meno frequenti nella casistica MEF rispetto a quella dei nati vivi (59.2% vs 67.9%). Si rileva un rischio maggiore in madri provenienti da aree geografiche specifiche come quella dell'Africa Sub-Sahariana (Nigeria, Ghana, etc) e del Subcontinente indiano (India, Pakistan, etc.) (Tabella 7).

Tabella 8 *Rischio di natimortalità secondo la durata della gravidanza nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
EPOCA GESTAZIONALE					
≤33 w	280	3.554	73.03	50.64	38.24 - 67.05
34-36 w	101	9.675	10.33	7.16	5.20 - 9.87
37-38 w	60	41.543	1.44	Riferimento	
39 w	55	45.791	0.83	0.83	0.58 - 1.20
40 w	41	44.945	0.91	0.63	0.42 - 0.94
41+ w	14	27.927	0.50	0.35	0.19 - 0.62
Totale	551	173.435			

Nel periodo pretermine (<37 settimane) il tasso di MEF - e conseguentemente il rischio relativo - è molto alto. Un terzo delle MEF (n=170) avviene a termine di gravidanza.

Il rischio diminuisce progressivamente all'aumentare dell'età gestazionale e il proseguimento della gravidanza dalle 40 settimane in poi diventa fattore protettivo (Tabella 8).

Tabella 9 *Rischio di natimortalità secondo l'abitudine tabagica materna nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
ABITUDINE TABAGICA					
No	435	144.218	3.01	Riferimento	
Si	92	25.628	3.58	1.19	0.95 - 1.49
Totale	527	169.846			

Non si rileva una associazione statisticamente significativa tra l'essere fumatrice e il rischio di MEF (Tabella 9). L'informazione sull'abitudine tabagica è riferita dalla donna ed è possibile che vi sia una sottostima della rilevazione, soprattutto nel gruppo di donne con MEF.

Tabella 10 *Rischio di natimortalità secondo l'indice di massa corporea pregravidico della madre nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
BMI					
Sottopeso	16	12.463	1.28	0.47	0.28 - 0.78
Normopeso	300	109.545	2.73	Riferimento	
Sovrappeso	111	32.006	3.46	1.26	1.02 - 1.57
Obesità classe I	48	10.490	4.55	1.67	1.23 - 2.26
Obesità classe II e III	21	4.268	4.90	1.80	1.15 - 2.79
Totale	496	168.772			

L'indice di massa corporea pregravidico risulta associato al rischio di MEF (Tabella 10) che aumenta progressivamente dalla condizione di sovrappeso (BMI 25-29.9) a quella di grave obesità (BMI >40).

Tabella 11 *Rischio di natimortalità secondo l'incremento ponderale della madre nel periodo 2014-2018. Inclusi solo i parti a termine (>37 settimane).*

IMC	Variazione ponderale madri di nati morti						Variazione ponderale madri di nati vivi					
	Incremento inferiore al raccomandato		Incremento raccomandato		Incremento superiore al raccomandato		Incremento inferiore al raccomandato		Incremento raccomandato		Incremento superiore al raccomandato	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sottopeso	1	25,0	1	25,0	2	50,0	3.573	40,6	4.227	48,0	1.011	11,5
Normopeso	35	37,6	41	44,1	17	18,3	26.545	34,7	37.595	49,1	12.374	16,2
Sovrappeso	3	10,0	12	40,0	15	50,0	3.999	17,7	10.345	45,7	8.292	36,6
Obese	5	29,4	6	35,3	6	35,3	2.571	24,7	3.262	31,4	4.565	43,9
Totale	44	30,6	60	41,7	40	27,8	36.688	31,0	55.429	46,8	26.242	22,2

Legenda: l'incremento raccomandato, approssimato all'unità, per le diverse categorie di IMC è:
 donne sottopeso: 12-18 Kg
 donne normopeso: 11-16 Kg
 donne sovrappeso: 7-12 Kg
 donne obese: 5-9 Kg

L'informazione dell'incremento ponderale (Tabella 11) è riportata solo nei parti a termine. Nelle madri sovrappeso e obese che hanno avuto una MEF, l'incremento ponderale è stato superiore a quello raccomandato nel 44,6% dei casi; nelle madri con nati vivi è stato rilevato nel 38,9% dei casi.

Tabella 12 *Rischio di natimortalità secondo i parti precedenti nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
PARITÀ					
Multipara	265	85.115	3.11	Riferimento	
Nullipara	286	88.331	3.24	1.04	0.88 - 1.23
Totale	551	173.446			

Tabella 13 *Rischio di natimortalità secondo il ricorso alla procreazione assistita nel periodo 2014-2018 (solo dati CedAP).*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
Procreazione Medicalmente Assistita					
No	491	165.822	2.96	Riferimento	
Si	23	5.364	4.29	1.45	0.95 - 2.20
Totale	514	171.186			

La parità (Tabella 12) e il ricorso alla procreazione medicalmente assistita (Tabella 13) non sono associate al rischio di natimortalità. I dati sul ricorso alla procreazione medicalmente assistita sono stati estratti dal flusso CedAP perché considerati maggiormente attendibili rispetto a quelli rilevati con l'Audit.

Tabella 14 *Rischio di natimortalità secondo la presenza di un nato morto in anamnesi, nel periodo 2014-2018.*

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
PREGRESSA MEF					
No	252	80.850	3.117	Riferimento	
Si (1 pregresso)	13	1.290	10.078	3.23	1.86 - 5.63
Totale	265	82.140			

In Tabella 14 è riportato il rischio di morte endouterina nelle pluripare in relazione a una anamnesi positiva di un nato morto in una precedente gravidanza. Le donne con un pregresso caso di natimortalità hanno un rischio di ricorrenza 3 volte maggiore rispetto a quelle che hanno avuto il primo caso di MEF.

Tabella 15 Rischio di natimortalità secondo il peso alla nascita nel periodo 2014-2018 (solo dati CedAP).

	N° nati morti	N° nati vivi	Tasso (‰)	RR	IC 95%
CENTILE DEL PESO ALLA NASCITA					
SGA	111	15.441	7.14	2.52	2.04 - 3.12
AGA	397	140.074	2.83	Riferimento	
LGA	27	17.927	1.50	0.53	0.36 - 0.79
Totale	535	173.442			

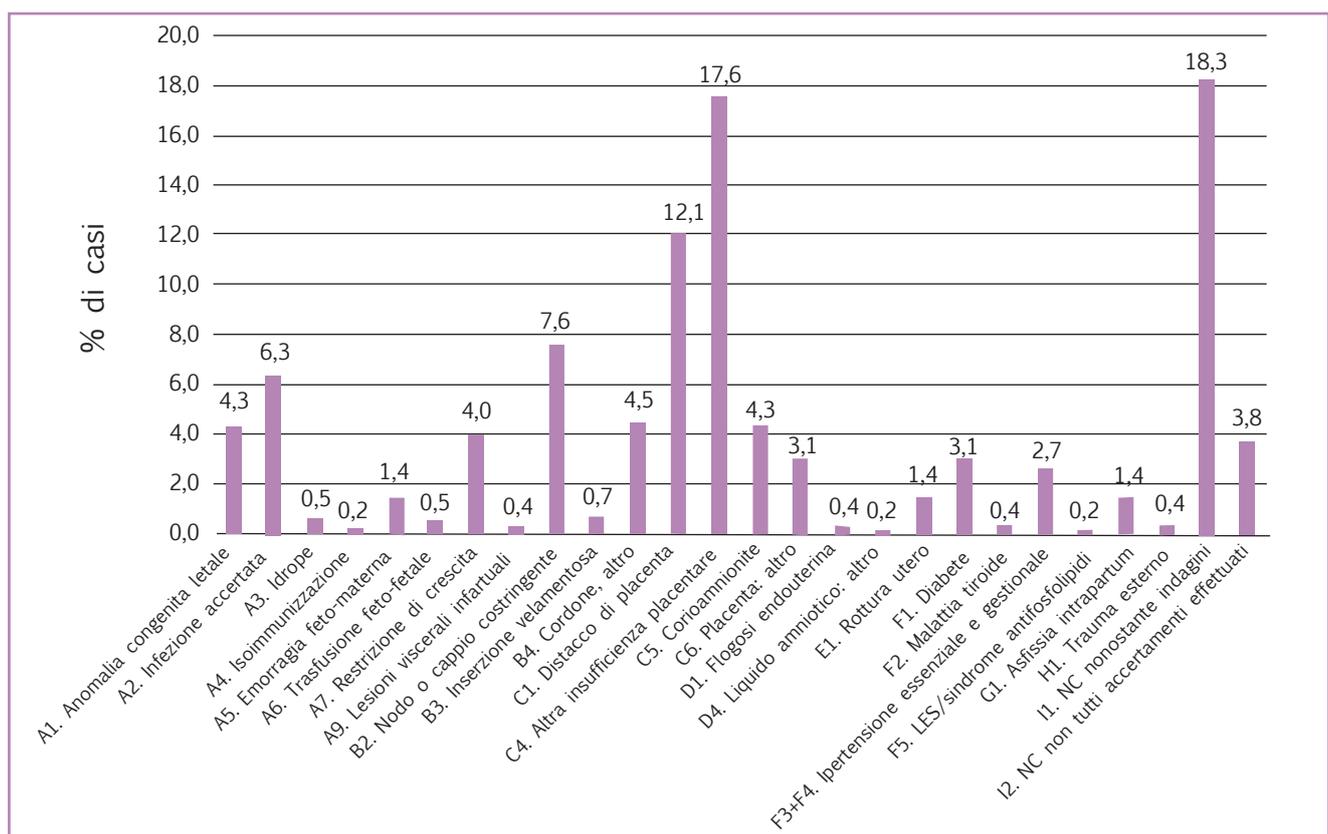
Analizzando il peso alla nascita, categorizzato in centili corretti per età gestazionale e genere del nato si rileva che il peso alla nascita <10° centile (*small for gestational age* - SGA) risulta significativamente associato a un aumentato rischio di MEF; contrariamente, avere un peso alla nascita >90° centile (*large for gestational age* - LGA) è associato a un minor rischio di natimortalità (Tabella 15).

La modalità del parto nei casi di MEF è avvenuta tramite taglio cesareo in 70 casi (12,6%); di questi, 22 avevano come motivo dell'intervento il distacco di placenta (4,0%) e il 2,1% un'altra insufficienza placentare (feti con restrizione di crescita). In 10 casi, invece, il taglio cesareo è stato eseguito su quella che si è poi palesata come morte intrapartum.

3) Le cause di morte

Le cause primarie di morte, in accordo con la classificazione ReCoDe, sono descritte in dettaglio in Figura 10. Le cause più frequenti sono l'insufficienza placentare, il distacco di placenta, il nodo/cappio di funicolo e le infezioni. Da sottolineare che i casi di mortalità inspiegata, in cui cioè non si è pervenuti a una convincente e univoca interpretazione degli esami a disposizione, rappresentano quasi un quinto dei casi.

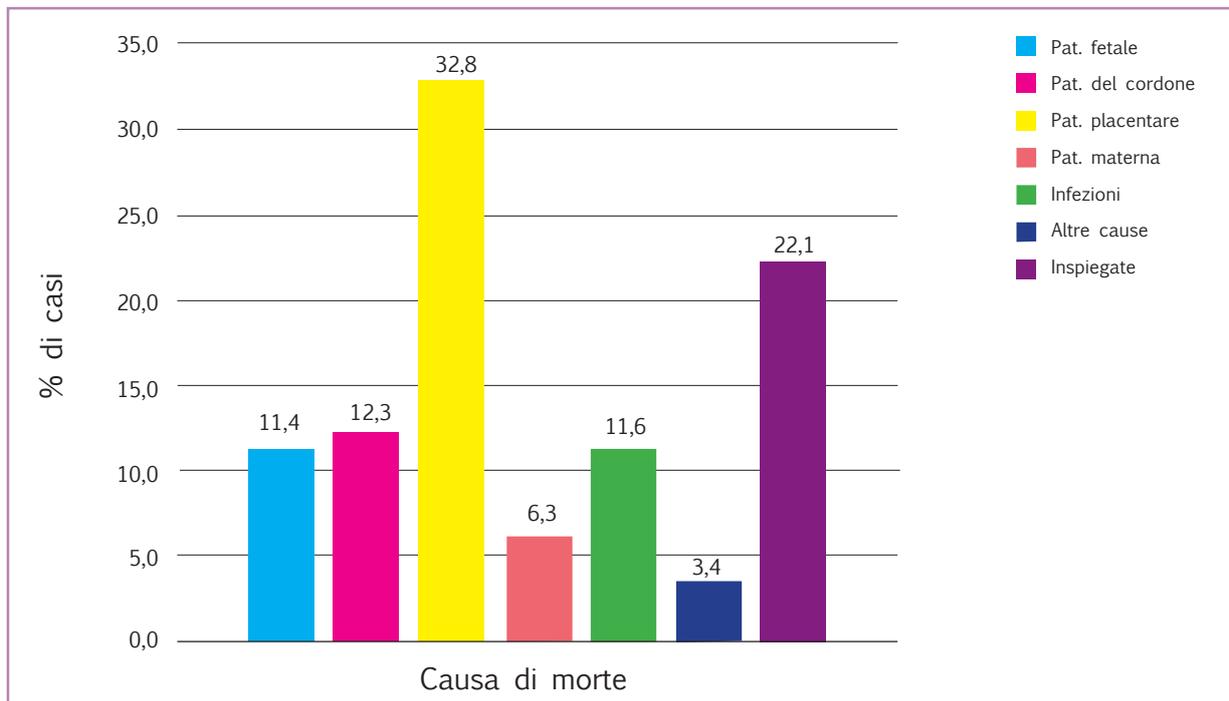
Figura 10 Cause primarie di morte in accordo con la classificazione ReCoDe.



Per consentire un'analisi delle associazioni, le singole cause di morte attribuite dall'audit sono state raggruppate in sottogruppi apportando minime modifiche alla classificazione ReCoDe (Figura 11): è stato costituito un sottogruppo "infezioni" che include le "infezioni fetali accertate", la "flogosi endouterina", le "funisiti" e le "corionamnioniti". I gruppi più importanti di cause di morte sono quindi risultati le patologie placentari (181, 32,8%), seguite da quelle del cordone (68, 12,3%), dalle infezioni (64, 11,6%), dalle patologie fetali (63, 11,4%) e da quelle materne (35, 6,3%). In 21 casi (3,8%) non sono stati eseguiti tutti gli accertamenti e non è stato possibile attribuire una causa di morte, mentre in 101 casi (18,3%) la MEF è rimasta inspiegata nonostante l'esecuzione di tutte le indagini.

L'attribuzione delle cause di morte è stata rivalutata e riassegnata dal gruppo regionale rispetto a quella attribuita dai gruppi interprovinciali nel 14,4% dei casi, con un trend in diminuzione tra il 2014 (17,1%) e il 2018 (12,9%). Il maggior disaccordo tra i gruppi sull'attribuzione delle cause di morte ha riguardato le anomalie/cappi del cordone ombelicale.

Figura 11 Raggruppamenti delle cause primarie di morte (ReCoDe modificata).



Fattori di rischio in relazione alla causa di morte

Di seguito sono riportate le associazioni delle cause di natimortalità (raggruppate come in Figura 11) in relazione ai diversi fattori di rischio; occorre sottolineare che si tratta di analisi univariate (Tabelle 16-21).

Tabella 16 Mortalità per patologia placentare in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità per patologia placentare					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	115	113.267	1,015	Riferimento	
≥35 anni	65	60.535	1,074	1,06	0,78-1,43
Totale	180	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	109	135.328	0,805	Riferimento	
Nord-Africa	27	14.183	1,904	2,36	1,55-3,60
Sub continente indiano	17	6.938	2,450	3,04	1,83-5,07
Africa Sub-Sahariana	19	6.965	2,728	3,39	2,08-5,51
Altre	32	9.694	3,301	4,10	2,77-6,07
Totale	204	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	142	144.653	0,982	Riferimento	
Si	31	25.720	1,205	1,23	0,83-1,81
Totale	173	170.373			
Scolarità materna					
Alta	37	56.790	0,652	Riferimento	
Media	86	73.515	1,170	1,80	1,22-2,64
Bassa	41	43.631	0,940	1,44	0,92-2,25
Totale	164	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	109	122.324	0,891	Riferimento	
≥25	50	46.944	1,065	1,20	0,86-1,67
Totale	159	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	165	167.835	0,983	Riferimento	
Plurima	15	6.159	2,435	2,48	1,46-4,20
Totale	180	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	16	90.832	0,176	Riferimento	
22-27 w	38	734	51,771	293,90	164,63-524,71
28-36 w	104	128.76	8,077	45,85	27,10-77,59
37-38 w	19	41.603	0,457	2,59	1,33-5,04
≥41 w	4	27.941	0,143	0,81	0,27-2,43
Totale	181	173.986			

Il rischio di MEF causata da patologie della placenta è maggiore in donne provenienti da aree geografiche extra europee, in donne con gravidanza plurima e in quelle con scolarità medio-bassa. Il rischio si riduce progressivamente al crescere dell'età gestazionale al parto e non risulta statisticamente significativo nelle gravidanze terminate a ≥41 settimane.

Tabella 17 Mortalità per patologie del cordone in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità per patologie del cordone					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	40	113.267	0,353	Riferimento	
≥35 anni	28	60.535	0,463	1,31	0,81-2,12
Totale	68	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	54	135.328	0,399	Riferimento	
Nord-Africa	5	14.183	0,353	0,88	0,35-2,21
Sub continente indiano	5	6.938	0,721	1,81	0,72-4,51
Africa Sub-Sahariana	2	6.965	0,287	0,72	0,18-2,95
Altre	9	9.694	0,928	2,33	1,15-4,71
Totale	75	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	50	144.653	0,346	Riferimento	
Si	17	25.720	0,661	1,91	1,10-3,31
Totale	67	170.373			
Scolarità materna					
Alta	14	56.790	0,247	Riferimento	
Media	29	73.515	0,394	1,60	0,85-3,03
Bassa	15	43.631	0,344	1,39	0,67-2,89
Totale	58	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	38	122.324	0,311	Riferimento	
≥25	27	46.944	0,575	1,85	1,13-3,03
Totale	65	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	65	167.835	0,387	Riferimento	
Plurima	3	6.159	0,487	1,26	0,40-4,00
Totale	68	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	17	90.832	0,187	Riferimento	
22-27 w	13	734	17,711	94,63	46,13-194,12
28-36 w	23	12.876	1,786	9,54	5,10-17,86
37-38 w	13	41.603	0,312	1,67	0,81-3,44
≥41 w	2	27.941	0,072	0,38	0,09-1,66
Totale	68	173.986			

Il rischio di MEF causata da patologie del cordone ombelicale è maggiore in donne fumatrici e sovrappeso/obese. Il rischio, inoltre, è maggiore nel periodo pretermine.

Tabella 18 Mortalità per infezioni in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità per infezioni					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	40	113.267	0,353	Riferimento	
≥35 anni	22	60.535	0,363	1,03	0,61-1,73
Totale	62	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	40	135.328	0,296	Riferimento	
Nord-Africa	7	14.183	0,494	1,67	0,75-3,73
Sub continente indiano	3	6.938	0,432	1,46	0,45-4,73
Africa Sub-Sahariana	12	6.965	1,723	5,83	3,06-11,11
Altre	11	9.694	1,135	3,84	1,97-7,48
Totale	73	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	53	144.653	0,366	Riferimento	
Si	8	25.720	0,311	0,85	0,40-1,79
Totale	61	170.373			
Scolarità materna					
Alta	13	56.790	0,229	Riferimento	
Media	33	73.515	0,449	1,96	1,03-3,73
Bassa	10	43.631	0,229	1,00	0,44-2,28
Totale	56	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	40	122.324	0,327	Riferimento	
≥25	21	46.944	0,447	1,37	0,81-2,32
Totale	61	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	60	167.835	0,357	Riferimento	
Plurima	4	6.159	0,649	1,82	0,66-5,00
Totale	64	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	12	90.832	0,132	Riferimento	
22-27 w	28	734	38,147	288,75	147,41-565,61
28-36 w	17	12.876	1,320	9,99	4,77-20,92
37-38 w	5	41.603	0,120	0,91	0,32-2,58
≥41 w	2	27.941	0,072	0,54	0,12-2,42
Totale	64	173.986			

Il rischio di MEF causata da infezione è maggiore in donne provenienti dall’Africa Sub-Sahariana e in quelle con scolarità media. Il rischio è, inoltre, maggiore nel periodo pretermine.

Tabella 19 Mortalità per patologia fetale in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità per patologia fetale					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	30	113.267	0,265	Riferimento	
≥35 anni	33	60.535	0,545	2,06	1,26-3,37
Totale	63	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	41	135.328	0,303	Riferimento	
Nord-Africa	10	14.183	0,705	2,33	1,17-4,64
Sub continente indiano	4	6.938	0,577	1,90	0,68-5,31
Africa Sub-Sahariana	5	6.965	0,718	2,37	0,94-5,99
Altre	11	9.694	1,135	3,75	1,93-7,28
Totale	71	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	49	144.653	0,339	Riferimento	
Si	12	25.720	0,467	1,38	0,73-2,59
Totale	61	170.373			
Scolarità materna					
Alta	12	56.790	0,211	Riferimento	
Media	27	73.515	0,367	1,74	0,88-3,43
Bassa	16	43.631	0,367	1,74	0,82-3,67
Totale	55	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	34	122.324	0,278	Riferimento	
≥25	25	46.944	0,533	1,92	1,14-3,21
Totale	59	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	55	167.835	0,328	Riferimento	
Plurima	8	6.159	1,299	3,96	1,89-8,32
Totale	63	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	7	90.832	0,077	Riferimento	
22-27 w	11	734	14,986	194,46	75,59-500,25
28-36 w	41	12.876	3,184	41,32	18,54-92,08
37-38 w	4	41.603	0,096	1,25	0,37-4,26
≥41 w	0	27.941	0,000	0,00	
Totale	63	173.986			

Il rischio di MEF causata da patologie fetali è maggiore in donne con età ≥35 anni, in quelle provenienti dall’Africa del nord, in donne sovrappeso/obese e con gravidanza plurima. Il rischio è, inoltre, maggiore in epoche gestazionali inferiori a 37 settimane.

Tabella 20 Mortalità per patologia materna in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità per patologia materna					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	21	113.267	0,185	Riferimento	
≥35 anni	14	60.535	0,231	1,25	0,63-2,45
Totale	35	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	23	135.328	0,170	Riferimento	
Nord-Africa	1	14.183	0,071	0,41	0,06-3,07
Sub continente indiano	3	6.938	0,432	2,54	0,76-8,47
Africa Sub-Sahariana	6	6.965	0,861	5,07	2,06-12,44
Altre	2	9.694	0,206	1,21	0,29-5,15
Totale	35	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	27	144.653	0,187	Riferimento	
Si	5	25.720	0,194	1,04	0,40-2,70
Totale	32	170.373			
Scolarità materna					
Alta	7	56.790	0,123	Riferimento	
Media	15	73.515	0,204	1,66	0,67-4,06
Bassa	6	43.631	0,138	1,12	0,37-3,32
Totale	28	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	13	122.324	0,106	Riferimento	
≥25	20	46.944	0,426	4,01	1,99-8,06
Totale	33	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	33	167.835	0,197	Riferimento	
Plurima	2	6.159	0,325	1,65	0,40-6,88
Totale	35	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	6	90.832	0,066	Riferimento	
22-27 w	14	734	19,074	288,75	111,27-749,33
28-36 w	12	12.876	0,932	14,11	5,30-37,59
37-38 w	3	41.603	0,072	1,09	0,27-4,36
≥41 w	0	27.941	0,000	0,00	
Totale	35	173.986			

Il rischio di MEF causata da patologie materne è maggiore in donne provenienti dall’Africa Sub-Sahariana e in donne sovrappeso/obese. Il rischio è, inoltre, maggiore nel periodo pretermine.

Tabella 21 Mortalità inspiegata in relazione ai fattori di rischio (anni 2014-2018).

Mortalità inspiegata					
Fattori di rischio	N° eventi	N° gravide	Rischio (‰)	RR	95% IC
Età materna					
<35 anni	70	113.267	0,618	Riferimento	
≥35 anni	51	60.535	0,842	1,36	0,95-1,96
Totale	121	173.802			
Area di provenienza materna					
Europa	98	135.328	0,724	Riferimento	
Nord-Africa	6	14.183	0,423	0,58	0,26-1,33
Sub continente indiano	3	6.938	0,432	0,60	0,19-1,88
Africa Sub-Sahariana	10	6.965	1,436	1,98	1,03-3,80
Altre	5	9.694	0,516	0,71	0,29-1,75
Totale	122	173.108			
Abitudine tabagica della madre					
No	97	144.653	0,671	Riferimento	
Si	19	25.720	0,739	1,10	0,67-1,80
Totale	116	170.373			
Scolarità materna					
Alta	39	56.790	0,687	Riferimento	
Media	51	73.515	0,694	1,01	0,67-1,53
Bassa	21	43.631	0,481	0,70	0,41-1,19
Totale	111	173.936			
BMI pregravidico materno					
<25	77	122.324	0,629	Riferimento	
≥25	29	46.944	0,618	0,98	0,64-1,50
Totale	106	169.268			
Tipo di gravidanza					
Singola	114	167.835	0,679	Riferimento	
Plurima	5	6.159	0,812	1,20	0,49-2,93
Totale	119	173.994			
Epoca gestazionale					
39-40 w	31	90.832	0,341	Riferimento	
22-27 w	18	734	24,523	71,85	40,38-127,85
28-36 w	52	12.876	4,039	11,83	7,59-18,45
37-38 w	15	41.603	0,361	1,06	0,57-1,96
≥41 w	5	27.941	0,179	0,52	0,20-1,35
Totale	121	173.986			

Il rischio di MEF inspiegata è maggiore in donne provenienti dall'Africa Sub-Sahariana e nei casi avvenuti in epoche gestazionali inferiori a 37 settimane.

4) La qualità dell'assistenza

La qualità dell'assistenza fornita durante la gravidanza e il travaglio-parto è avvenuta categorizzando ogni caso in una delle 4 classi di qualità assistenziale secondo il *Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy*¹²:

In particolare:

- Classe 0: assistenza adeguata
- Classe 1: assistenza inadeguata, ma un diverso trattamento non avrebbe influenzato l'esito
- Classe 2: assistenza inadeguata, un diverso trattamento potrebbe forse aver determinato un differente esito
- Classe 3: assistenza inadeguata, un diverso trattamento avrebbe quasi certamente determinato un differente esito.

L'assistenza fornita è stata definita *adeguata* se categorizzata in classe 0 o 1 e *inadeguata* se rientrante nelle classi 2 o 3. Per la valutazione della qualità, il gruppo si è basato sulle principali linee guida italiane e - in loro assenza - su quelle internazionali.

L'assistenza è stata giudicata adeguata nel 89,3% dei casi di MEF antepartum e nel 95,1% di MEF intrapartum.

Sono state identificate due principali tipologie di inadeguatezza:

A) Gestione clinica non adeguata: nei casi in cui è stato rilevato un comportamento assistenziale non conforme alle linee guida. In particolare, sono state identificate 3 sottocategorie:

- *Monitoraggio ecografico non adeguato:* nel caso in cui l'ecografia non sia stata effettuata nonostante l'indicazione, oppure in caso di diagnosi errata o non eseguita nonostante l'esecuzione dell'ecografia.
- *Gestione non adeguata di disturbi ipertensivi o di diabete:* nel caso di diagnosi non eseguita o di prescrizione inadeguata di terapia.
- *Altro:* interpretazione non corretta del rischio (gravidanza gestita come fisiologica invece che ad alto rischio), diagnosi e trattamento non adeguato di altre complicanze.

B) Insufficiente utilizzo dei servizi: nel caso in cui la donna non ha seguito le prescrizioni fornite o non ha usufruito dei servizi di assistenza alla gravidanza disponibili. In particolare, sono state identificate 3 sottocategorie:

- *Accesso tardivo:* in caso di prima visita eseguita dopo la 13[°] settimana o in assenza di ecografia di datazione al primo trimestre.
- *Scarsa compliance:* in caso di scarsa aderenza alla terapia e/o alle visite programmate, oppure in caso di rifiuto del ricovero ospedaliero.
- *Stato di gravidanza non noto:* quando lo stato di gravidanza diventa noto alla paziente o al servizio sanitario a travaglio iniziato o parto avvenuto (nel caso di parto a domicilio).

L'analisi sulla qualità dell'assistenza è stata condotta su 524 casi di MEF antepartum avvenuti dal gennaio 2014 al giugno 2019. I casi intrapartum (41) sono stati esclusi poiché la valutazione di inadeguatezza si discosta dalle categorie usate per giudicare quelli antepartum. Sono stati esclusi, inoltre, 30 casi per cui non è stato possibile reperire informazioni adeguate.

La qualità dell'assistenza antepartum è stata giudicata di grado 0 in 445 casi (84,9%) e di grado 1 in 23 casi (4,4%). L'assistenza è stata invece ritenuta inadeguata in 40 casi (7,6%) con grado 2 e in 16 casi (3,1%) con grado 3.

Le diverse tipologie di assistenza inappropriata sono riportate in Tabella 22.

Tabella 22 *Tipologie di assistenza inadeguata.*

	Numero (%)
A) Gestione clinica inadeguata	29 (51.8%)
Monitoraggio ecografico	15 (26.8%)
Diagnosi/gestione del diabete*	6 (10.7%)
Diagnosi/gestione dei disordini ipertensivi*	2 (3.6%)
Altro	6 (10.7%)
B) Mancato utilizzo dei servizi	27 (44.2%)
Scarsa compliance	14 (25%)
Accesso tardivo	10 (17.9%)
Stato di gravidanza non noto	3 (5.4%)
Totale	56 (100%)

1. Fattori di rischio e complicanze della gravidanza in relazione alla qualità dell'assistenza

Le donne straniere e quelle con BMI ≥ 25 kg/m² sono più a rischio di ricevere un'assistenza sub-ottimale. Nell'analisi multivariata, tale associazione rimane valida solo per le donne straniere (OR 1.97, IC 95% 1.07-3.62), al netto del BMI. Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra la qualità dell'assistenza e altre variabili quali l'età materna, la scolarità, il fumo, la parità, l'intervallo tra le gravidanze e la pregressa MEF (Tabella 23).

Tabella 23 *Caratteristiche materne associate ad un'assistenza non adeguata in gravidanza.*

PAESE DI NASCITA/ASSISTENZA	Adeguata	Non Adeguata	OR (95%CI)	OR aggiustato (95%CI)
Italia	279 (59.6%)	22 (39.7%)	Riferimento	
Altro	184 (39.3%)	34 (60.3%)	2.3 (1.3-4.1)	1.97 (1.07-3.62)
n.s.	5 (1.1%)	0 (0%)		
BMI PREGRAVIDICO (kg/m²)				
≥ 25	148 (31.6%)	26 (46.4%)	2.0 (1.1-3.5)	NS
<25	280 (59.8%)	25 (44.6%)	Riferimento	
n.s.	40 (8.6%)	5 (9%)		

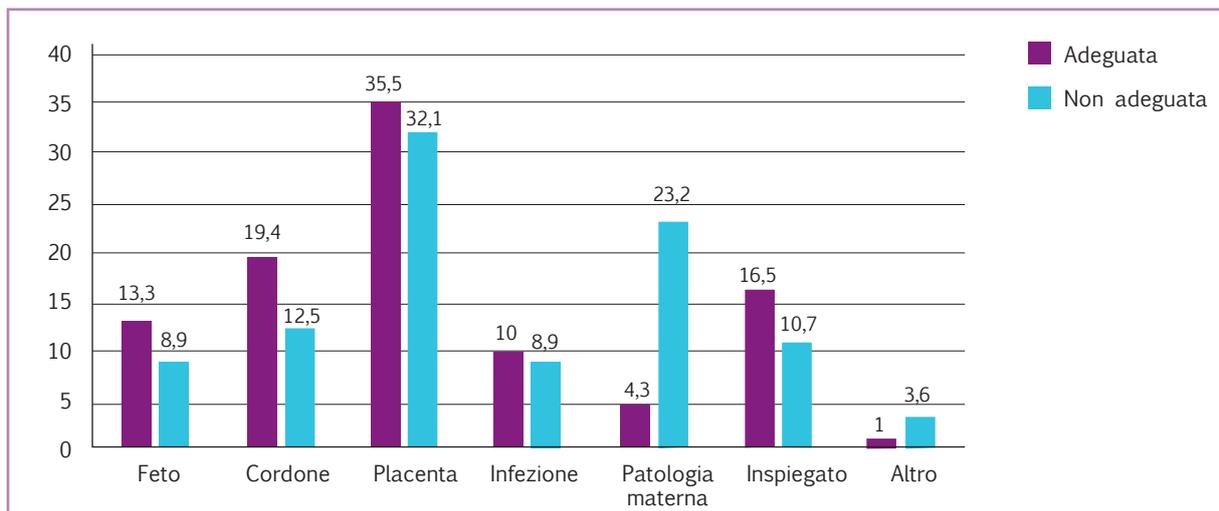
L'assistenza è stata considerata non adeguata nel:

- 20,3% (n=12/59) delle donne con ipertensione (cronica o gestazionale);
- 18,2% (n=20/110) delle donne con un nato di peso inferiore al 10° percentile;
- 17,9% (n=10/56) delle donne con diabete (pregestazionale o gestazionale).

2. Cause di morte in relazione alla qualità dell'assistenza.

Nella Figura 12 sono rappresentate le cause di morte in relazione alla qualità dell'assistenza. È stata riscontrata un'associazione tra assistenza inadeguata e MEF causata da patologia materna (OR 6.7, IC 95% 3.1-14.6; $p < 0.00001$) che rimane significativa anche dopo l'aggiustamento per i fattori sociodemografici all'analisi multivariata (OR 5.89, IC 95% 2.25-15.4, $p = 0.0003$).

Figura 12 Distribuzione delle cause di morte in funzione della qualità dell'assistenza.



Analizzando il tipo di assistenza non adeguata, le MEF causate da infezione sono risultate più frequenti in caso di insufficiente utilizzo dei servizi in gravidanza piuttosto che in caso di *management* inadeguato ($p = 0.02$). Per le altre cause di morte non si sono riscontrate associazioni statisticamente significative.

Le donne con bassa scolarità (rispetto a quelle con alta scolarità), le straniere (rispetto alle italiane) e quelle con BMI ≥ 25 kg/m² (rispetto a quelle con BMI < 25) hanno una maggiore probabilità di ricevere un'assistenza non adeguata per non aver usufruito dei servizi offerti durante la gravidanza piuttosto che per aver ricevuto un *management* non adeguato (OR 8.4, 95%CI 1.6-44.1; OR 4.3, 95%CI 1.3-13.8; OR 3.4, 95%CI 1.1-10.7, rispettivamente).

Per quanto riguarda le gravidanze con complicanze, la maggioranza delle donne diabetiche o con restrizione di crescita hanno ricevuto un'assistenza inappropriata per un *management* inadeguato rispetto alla insufficiente fruizione dei servizi (22.6% versus 11.1% e 45.2% versus 22.2%, rispettivamente). Al contrario, le donne con disturbi ipertensivi hanno ricevuto un'assistenza non adeguata soprattutto per l'insufficiente utilizzo dei servizi durante la gravidanza, piuttosto che per una gestione clinica non corretta (29,6 versus 12,9%). Tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

Mortalità Neonatale precoce in Emilia-Romagna

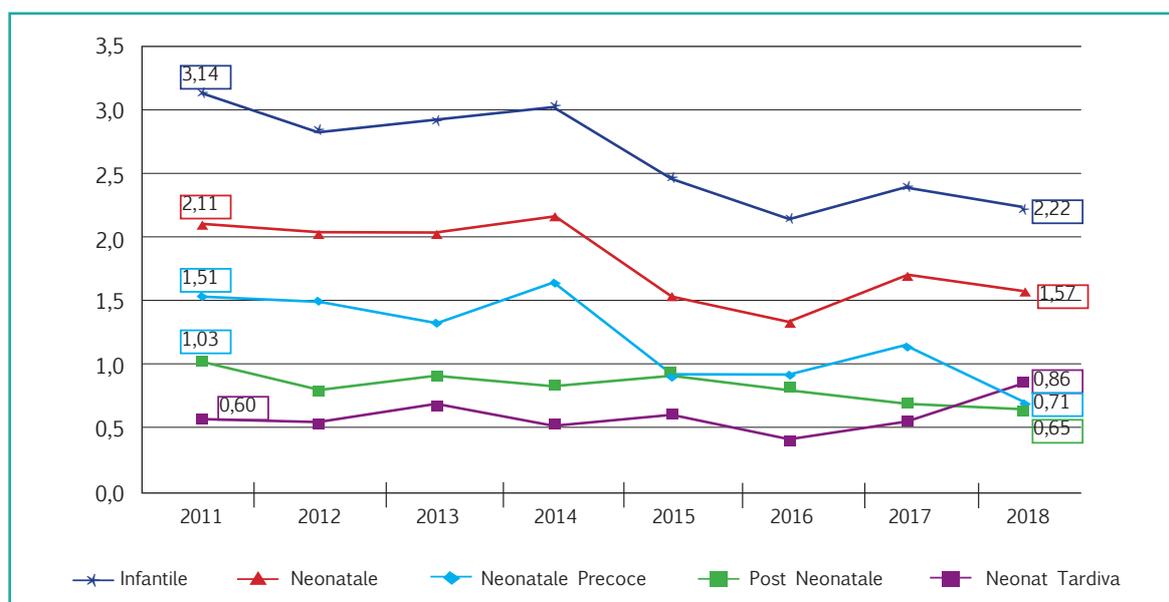
In questo Rapporto non vengono presentati i dati raccolti con la *Scheda clinica del neonato deceduto entro 7 giorni dalla nascita* (Allegato 6). La rilevazione è stata avviata nel 2019 e le informazioni sono pertanto ancora limitate e preliminari.

Per fornire comunque una stima valida del fenomeno, vengono riportati i dati di mortalità neonatale precoce e tardiva registrati nel Registro di mortalità regionale. L'informazione sull'età gestazionale (EG) dei neonati deceduti è stata rilevata dal Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), previo record-linkage tra Registro e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

L'analisi è stata condotta per il periodo 2011-2018, con un approfondimento per il quinquennio 2014-2018.

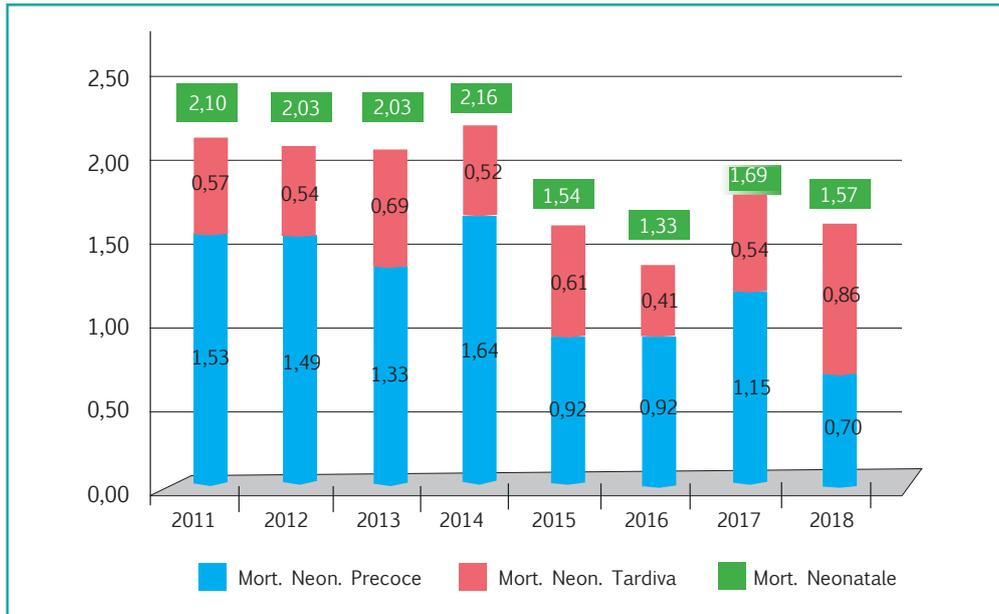
Nel grafico (Figura 13) sono riportati i trend della mortalità neonatale, precoce e tardiva, post-neonatale e infantile in Emilia-Romagna negli ultimi 8 anni. Come atteso, tutti i tassi sono in graduale, ma progressiva riduzione, fatta eccezione per il tasso di mortalità neonatale tardiva per il quale si osserva un lieve incremento, che sembra indicare uno spostamento della mortalità dalla prima settimana a quelle successive.

Figura 13 Trend della mortalità neonatale e infantile in Emilia-Romagna, 2011-2018.



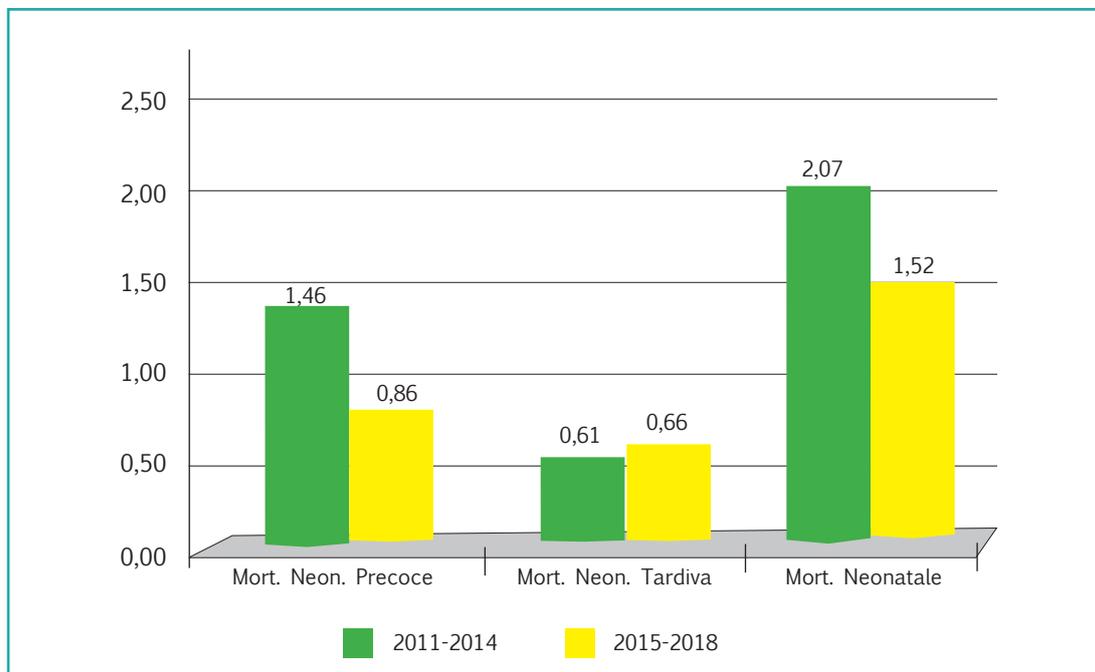
In particolare, l'analisi della mortalità neonatale mette in evidenza come, anche in Emilia-Romagna, dal 60% al 75% della mortalità neonatale globale sia appannaggio della prima settimana di vita (Figura 14).

Figura 14 Mortalità neonatale precoce e tardiva in Emilia-Romagna, 2011-2018.



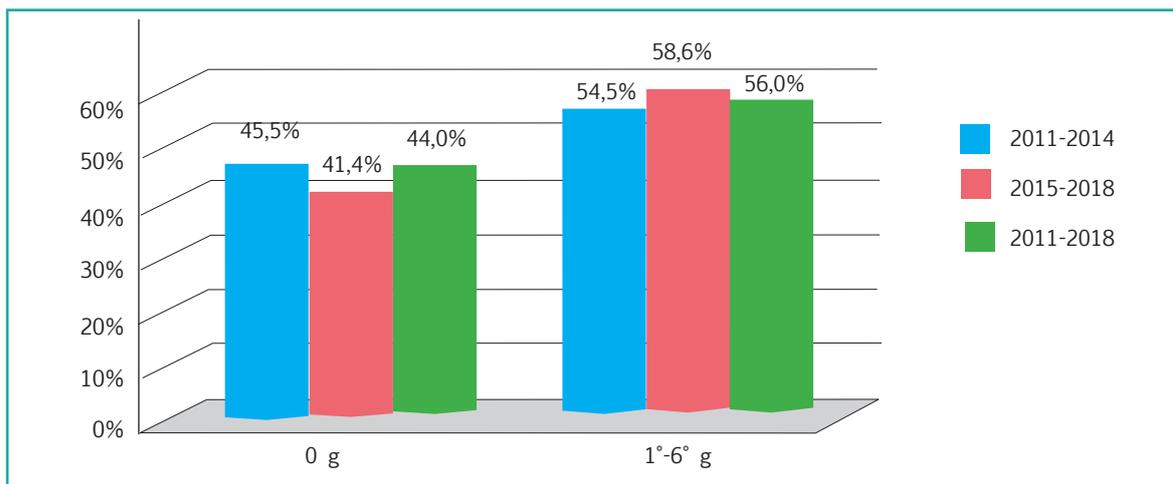
Inoltre, confrontando due periodi consecutivi di 4 anni (2011-2014 e 2015-2018), si osserva una riduzione della mortalità neonatale globale dovuta esclusivamente al calo del tasso di mortalità neonatale precoce (Figura 15). Questa riduzione potrebbe dipendere dal miglioramento dell'assistenza perinatale.

Figura 15 Variazioni della mortalità neonatale precoce e tardiva in Emilia-Romagna.



Per quanto attiene alla mortalità neonatale precoce, si sottolinea che quasi la metà dei decessi si verificano nella prima giornata di vita (Figura 16).

Figura 16 Mortalità neonatale precoce in Emilia-Romagna 2011-2018 in relazione ai giorni dalla nascita.



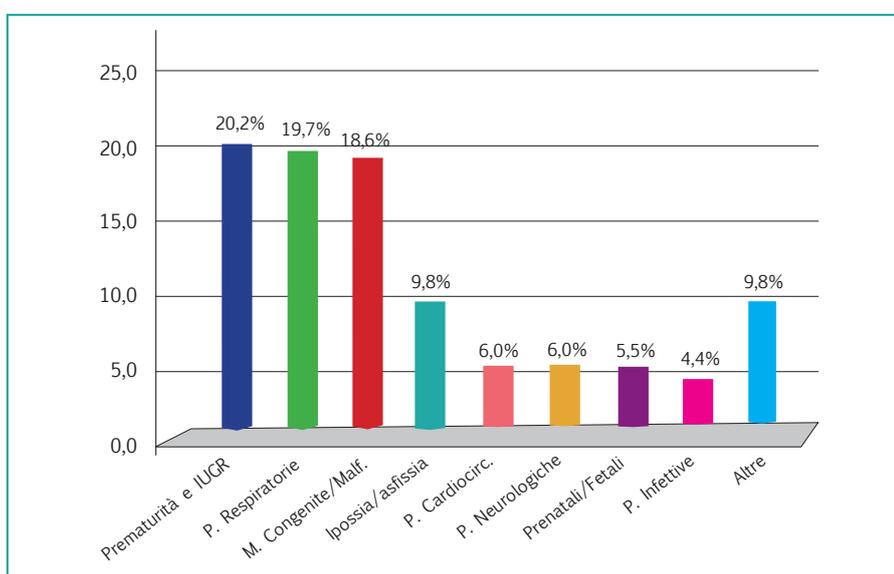
L'analisi - ristretta al periodo 2014-2018 - dei casi di neonati deceduti nel corso della prima settimana di vita (n=174), conferma la rilevanza della prematurità come fattore di rischio di mortalità neonatale precoce: la maggior parte dei neonati deceduti (80,9%) sono infatti nati prima di 37 settimane di EG e circa il 60% prima di 30 settimane di EG (Tabella 24).

Tabella 24 Età gestazionale dei neonati deceduti, anni 2014-2018 (17 casi mancanti).

EG	NATI VIVI TOTALI	DECEDUTI <7 gg (%)
<29 ws	1.071	94 (59,9%)
30-33ws	2.475	19 (12,1%)
34-36ws	9.669	14 (8,9%)
PREMATURI TOTALI	13.215	127 (80,9%)
≥37 ws	159.722	30 (19,1%)
TOTALE	172.937	157

Nel quinquennio 2014-2018 le cause di decesso neonatale precoce più frequenti in Emilia-Romagna sono la prematurità e complicanze correlate (20,2%), le patologie respiratorie (19,7%) e le anomalie congenite/malformative (18,6%) (Figura 17).

Figura 17 Cause di mortalità neonatale precoce in Emilia-Romagna, anni 2014-2018.



Commento

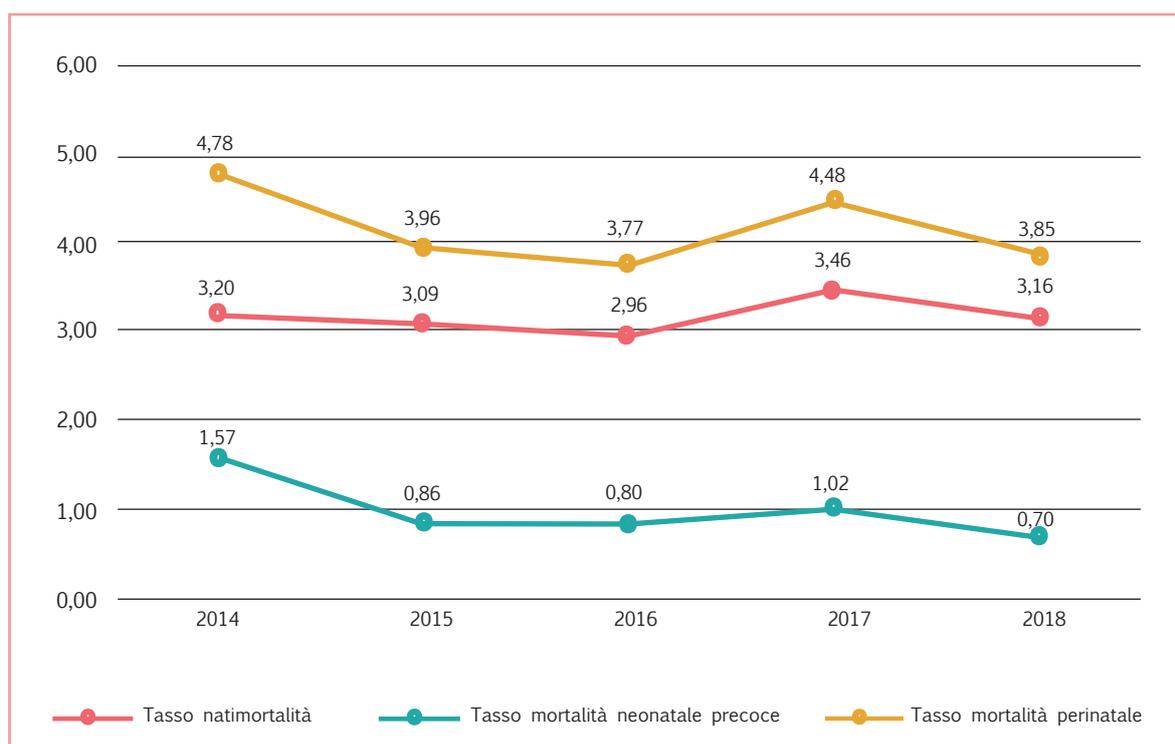
La mortalità perinatale in Emilia-Romagna 2014-2018 ha riguardato 726 casi e si attesta quindi al 4,21‰: risulta molto evidente come la componente di mortalità intrauterina sia prevalente rispetto a quella neonatale precoce che, come riportato in Figura 16, si concentra per lo più nelle prime 24 ore di vita. Ciò dimostra la validità dell'approccio perinatale nell'analisi del fenomeno dal momento che occorre concentrare l'osservazione sui fenomeni che avvengono in gravidanza per poter spiegare anche i decessi immediatamente postnatali.

Il tasso di mortalità perinatale non è variato negli ultimi anni pur presentando fluttuazioni dovute alla ridotta numerosità degli eventi (Figura 18).

Utilizzando i criteri OMS, che includono una popolazione numericamente inferiore (nati-mortalità ≥ 28 settimane e mortalità neonatale precoce - fino a 7 giorni di vita), il tasso di mortalità perinatale in Emilia-Romagna era il 4,10‰ nel 2014 e il 3,00‰ nel 2018.

Il tasso di natimortalità registrato in Regione è in linea con i dati europei e internazionali^{16,17} e i casi intrapartum sono molto limitati, come è tipico dei Paesi sviluppati. Il confronto fra tassi di natimortalità tardiva (≥ 28 settimane) regionali ed europei è riportato in Figura 9. I tassi regionali di mortalità neonatale precoce (1,0 ‰) sono inferiori a quelli italiani (1,7‰) e alla media europea (1,7‰)⁸.

Figura 18 Tasso di mortalità perinatale in Emilia-Romagna 2014-2018 e sue componenti.



La sorveglianza attiva ha permesso di stimare più realisticamente il fenomeno della nati-mortalità rispetto alle informazioni che derivano dal flusso informativo CedAP che tendono a sottostimare le MEF precoci (circa 1 caso su 4). Questa sottostima può trovare una spiegazione nella definizione legislativa di nato morto che in Italia è tutt'ora circoscritta alle perdite fetali che si verificano dopo il 180° giorno di gestazione.

Alla luce delle indagini svolte e della completezza delle cartelle è importante sottolineare come il protocollo diagnostico sia stato applicato in modo soddisfacente, limitando i casi inspiegati perché non sufficientemente indagati a meno del 4%. Occorre però segnalare che, sul fronte delle indagini genetiche, il cariotipo non rappresenta una risposta soddisfacente, ma andrebbe implementato il CGH array.

In termini generali, le anomalie di funzione placentare sono la causa di morte più rilevante, spiegando circa un terzo dei casi; seguono le patologie del cordone, le cause infettive, le patologie fetali e quelle materne. Le cause di morte inspiegate alla fine del processo di audit rimangono una quota significativa, rappresentando più di un quinto della popolazione. Questo andamento rispecchia i riscontri della letteratura¹⁵⁻¹⁸. Alla definizione di patologia placentare hanno contribuito in misura consistente gli esami anatomopatologici. L'esecuzione dell'autopsia e dell'esame istologico della placenta da parte di anatomopatologi specializzati in medicina perinatale permette di svolgere un'indagine precisa e di alta qualità sulla causa di morte¹⁹, sebbene tale procedura sia eterogenea a livello regionale.

Per quanto riguarda l'età gestazionale è interessante notare come il rischio di natimortalità si riduca nelle gravidanze protratte oltre 41⁺⁰ settimane: ciò si discosta da quanto riportato in letteratura secondo cui la gravidanza oltre il termine è più esposta a morte fetale²⁰. L'apertura degli ambulatori della gravidanza a termine nei punti nascita e la politica di sorveglianza attiva della gravidanza protratta (monitoraggio e induzione), largamente diffusa in tutta la Regione²¹, può spiegare tale osservazione che dimostra il buon livello di assistenza offerta. Ciò ribadisce quanto sia fondamentale avere dati sulla popolazione residente e non applicare *sic et simpliciter* informazioni desunte dalla letteratura internazionale qualitativamente eccellenti, ma che descrivono popolazioni diverse e in altri contesti socio-culturali.

Inoltre, sempre in relazione all'età gestazionale, emerge che il rischio di morti fetali precoci (22-27 settimane) è riconducibile prevalentemente a un'eziologia infettiva o a una patologia materna, mentre le morti associate a patologia placentare o fetale sono tipiche dei nati pretermine e late preterm (28-36 settimane).

Il rischio di MEF correlato a patologie del cordone è invece più elevato con stili di vita non salutari (fumo e obesità).

L'obesità, che rappresenta un fattore di rischio riconosciuto in tutte le casistiche, viene confermato anche nella nostra popolazione, con un impatto progressivamente crescente in funzione del BMI pregravidico. L'audit ha permesso di chiarire che nelle donne sovrappeso/obese, la natimortalità è fortemente associata alla patologia materna e a quella del cordone; è da segnalare inoltre che il 44% di queste donne ha un incremento ponderale in gravidanza che eccede i limiti massimi raccomandati dall'*Institute of Medicine* (IOM)²², inducendo un aggravamento dei disturbi cardiovascolari e metabolici e delle disfunzioni placentari, in donne già a rischio.

Come già descritto²³, le popolazioni di nazionalità straniera hanno un aumentato rischio di MEF rispetto alla popolazione italiana, in particolare correlato alla patologia placentare; nelle donne provenienti dall'Africa Sub-Sahariana hanno un grande peso anche le infezioni e le patologie materne, mentre in quelle provenienti dal Nord Africa sono le patologie fetali a determinare più frequentemente la morte.

Anche la pregressa natimortalità si conferma un fattore di rischio significativo, sebbene la ricorrenza sia poco prevalente; laddove accade, però, si conferma la forte associazione con la patologia vascolare placentare²⁴.

La crescita fetale anomala (peso alla nascita <10° centile) si conferma un fattore di rischio di natimortalità; in particolare, i feti piccoli sono fortemente associati alla presenza di patologia fetale.

Infine, per quanto riguarda le MEF intrapartum, queste sono dovute principalmente a una causa infettiva: quasi la metà delle intrapartum è avvenuta a epoche gestazionali molto precoci dove è verosimile che l'infezione abbia dato luogo a rottura prematura delle membrane e/o a un travaglio inarrestabile in un'epoca gestazionale troppo bassa e il feto sia andato incontro a morte per estrema prematurità. Un'altra grossa quota delle MEF intrapartum invece avviene a termine di gravidanza ed è associata a fenomeni ipossici tipici del travaglio di parto.

La qualità dell'assistenza è stata giudicata inadeguata in circa 1 caso su 10 e la frequenza dei casi di MEF prevenibili in Emilia-Romagna risulta quindi inferiore rispetto ad altre casistiche raccolte in Paesi sviluppati^{16,17}. Circa la metà dei casi è da riferirsi a una gestione clinica non corretta da parte dei professionisti, mentre nei restanti, l'assistenza inadeguata è dipesa dalla mancata fruizione dei servizi presenti sul nostro territorio. La ragione più frequente dell'assistenza sub-ottimale è il monitoraggio ecografico non adeguato, seguito dalla scarsa compliance della paziente e dall'accesso tardivo ai servizi. La gestione inadeguata delle pa-

tologie materne è risultata responsabile della morte fetale in quasi 1 caso su 4. Inoltre, le donne con morte in utero causata da patologia materna hanno un rischio 6 volte superiore di aver ricevuto un'assistenza inadeguata in gravidanza. La restrizione di crescita comporta un rischio doppio di ricevere un'assistenza di bassa qualità, soprattutto a causa di un monitoraggio ecografico non idoneo. Infine, le donne straniere hanno un rischio due volte maggiore di ricevere un'assistenza sub-ottimale rispetto alle italiane, soprattutto per una insufficiente fruizione dell'offerta assistenziale.

Aree di miglioramento

- Riattivare la *Formazione a Distanza*, aggiornandone i contenuti, allo scopo di diffondere il progetto ed in particolare la cultura della registrazione corretta nel flusso dati CedAP;
- Attivare interventi correttivi perinatali miranti a ridurre/contenere obesità ed incremento ponderale, fattori di rischio di forte impatto anche per altre complicanze della gravidanza (ma soprattutto fattore di rischio prevenibile²⁵);
- Migliorare la gestione clinica di diagnosi e trattamento delle patologie materne e della restrizione di crescita fetale, implementando l'applicazione delle Linee Guida;
- Migliorare l'assistenza alle donne straniere favorendo accesso precoce e *compliance* rispetto ai servizi.

Componenti del Gruppo di Sorveglianza della Natimortalità

Modena

Francesca Monari (*coordinatore*), Claudio Chiossi, Chiara Lanzoni, Licia Lugli, Luciano Mancini, Gaia Po, Federica Ricchieri, Laura Sgarbi, Rossella Pagano, Cristina Salerno, Francesco Torcetta, Isotta Guidotti.

Ferrara

Cristina Banzi (*coordinatore*), Roberta Cappucci, Raffaella Contiero, Massimo Di Bartolo, Sergio Fini, Gianpaolo Garani, Massimo Pedriali, Daniele Radi, Sonia Rossi, Maria Grazia Cristofori, Elisa Ballardini.

Bologna

Alessandra Vancini (*coordinatore*), Giacomo Caprara, Guido Cocchi, Chiara Locatelli, Anna Donati, Eleonora Guadalupi, Marinella Lenzi, Fabrizio Sandri, Francesca Fantuz, Federica Ferlini, Franco Foschi, Liliana Gabrielli, Claudio Graziano, Eleonora Guadalupi, Raffaella Morandi, Francesca Righetti, Elisa Righi, Angela Salerno, Nunzio Cosimo Mario Salfi, Marco Seri, Deborah Silvestrini, Silvia Viola.

Parma e Piacenza

Stefania Fieni (*coordinatore*), Letizia Balduzzi, Melissa Bellini, Alice Ferretti, Giorgia Fragni, Tiziana Frusca, Letizia Galli, Cinzia Magnani, Anna Maria Rodolfi, Maria Paola Sgarabotto, Enrico Silini, Arianna Commare.

Reggio Emilia

Giuseppina Comitini (*coordinatore*), Paola Bonasoni, Loredana Fioroni, Marco Panteghini, Cristina Rozzi, Antonella Tuzio, Ida Vito, Giancarlo Gargano, Melli Nives.

Area Vasta Romagna

Palma Mammoliti (*coordinatore*), Angela Bandini, Chiara Belosi, Giuliana Vania, Elena De Ambrosi, Claudia Muratori, Monica Ricci, Alessandra Turci, Marisa Vitarelli, Silvia Zago, Marilù Capelli, Elisa Tidu.

Regione Emilia-Romagna DG Cura della persona, salute welfare

Elisabetta Mazzanti (*Servizio assistenza territoriale*), Camilla Lupi, Sergio Battaglia (*Servizio ICT, tecnologie e strutture sanitarie*).

Bibliografia

- 1 World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality. Country, Regional and Global Estimates; 2006 URL: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf
- 2 Flenady V et al; Lancet ending preventable stillbirths study group; Lancet stillbirths in high-income countries investigator group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016;387:691-702
- 3 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
- 4 Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35
- 5 Baronciani D et al (a cura di). La natimortalità: audit clinico e miglioramento della pratica assistenziale. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. Testo integrale: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeAttachment.php/L/IT/D/D.145a2e31d9f50f850366/P/BLOB%3AID%3D443/E/pdf>
- 6 Goldenberg RL et al. 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.
- 7 United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UNIGME), 'Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation', United Nations Children's Fund, New York, 2019. United Nations
- 8 Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. Testo integrale: www.europeristat.com
- 9 Regione Emilia-Romagna. Dgr 533/2008 "Percorso nascita: direttiva regionale alle Aziende sanitarie". Testo integrale: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/leggi/regionali/dgr-2127-2016/dgr-533-2008-nascita/view>
- 10 Decreto 7 ottobre 2014 "Protocolli diagnostici nei casi di morte improvvisa infantile e della morte inaspettata del feto". GU Serie Generale n.272 del 22.11.2014 – Suppl. Ordinario n.89
- 11 West Midlands Perinatal Institute. Confidential enquiry into intrapartum related deaths. Birmingham: NHS Perinatal Institute, 2010
- 12 Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy. 8th Annual Report. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97
- 13 Legge 2 febbraio 2006, n. 31 "Disciplina del riscontro diagnostico sulle vittime della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e di morte inaspettata del feto". GU n.34 del 10.02.2006
- 14 Gardosi J et al. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005;331:1113-7
- 15 Vergani P et al. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of 4 classification systems. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:319.e1-319.e4
- 16 Eskes M et al. Term perinatal mortality audit in the Netherlands 2010-2012: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4 e005652
- 17 Perinatal and Maternal Mortality Review Committee. Ninth annual report of the Perinatal and Maternal Mortality Review Committee: reporting mortality 2013. Wellington: Health Quality and Safety Commission New Zealand, 2015. Testo integrale: <https://www.hqsc.govt.nz/assets/PMMRC/Publications/Ninth-PMMRC-report-FINAL-Jun-2015.pdf>
- 18 Lawn JE et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016;387:587-603
- 19 Man J et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:579-84
- 20 Rosenstein MG et al. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet. Gynecol.* 2012;120:76-82
- 21 Lenzi M et al. Induzione al travaglio di parto. Revisione rapida e raccomandazioni. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2013. Testo integrale: <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeAttachment.php/L/IT/D/e%252F2%252F1%252FD.f2e8dc7d2d34be715517/P/BLOB%3AID%3D966/E/pdf>

- 22 Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington DC: National Academies Press; 2009
- 23 Lupi C et al. La nascita in Emilia-Romagna. 14° Rapporto sui dati del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) – Anno 2016. Bologna: Regione Emilia-Romagna, 2017, pag. 165-173
- 24 Monari F et al. Adverse perinatal outcome in subsequent pregnancy after stillbirth by placental vascular disorders. PloS One 2016;11:e0155761
- 25 Rogozinska E et al. Effects of antenatal diet and physical activity on maternal and fetal outcomes: individual patient data meta-analysis and health economic evaluation. Health Technol. Assess. Winch. Engl. 2017;21:1-158

Allegati

1. Cartella del nato morto
2. Protocollo diagnostico
3. Modulo informativo per gli esami diagnostici
4. Modello di restituzione alla coppia
5. Modello di refertazione esame istologico placenta
6. Scheda clinica del neonato deceduto entro 7 giorni dalla nascita

FATTORI DI RISCHIO MATERNI

Obesità e sovrappeso:	peso (<i>prima della gravidanza</i>) __ __ Kg altezza __ __ __ cm BMI __ __ __ kg/m ²		
Fumo:	Fumatrice nei 5 anni precedenti la gravidanza: ① SI ② No ③ n.c.		
	Se SI, ha interrotto prima dell'inizio gravidanza: ① SI ② No ③ n.c.		
	Ha interrotto durante la gravidanza:	I trim. ① SI ② No	II-III trim. ① SI ② No
Alcol:	> 5 drink/settimana	① SI ② No ③ n.c.	
Farmaci:	Assunzione farmaci che si ritengono potenzialmente dannosi ① SI ② No ③ n.c.		
	Se SI, specificare principio attivo:		
Abuso sostanze:	① SI ② No ③ n.c. se SI, specificare:		
Note:		

CONDIZIONI RILEVANTI AL MOMENTO DEL DECESSO (vedi Allegato 1)

GRUPPO A: FETO			Note	
1. anomalia congenita letale	① SI	② No	③ n.c.	
2. infezione accertata	① SI	② No	③ n.c.	
3. idrope non immune	① SI	② No	③ n.c.	
4. isoimmunizzazione	① SI	② No	③ n.c.	
5. emorragia feto-materna	① SI	② No	③ n.c.	
6. trasfusione feto-fetale	① SI	② No	③ n.c.	
7. restrizione crescita fetale	① SI	② No	③ n.c.	
GRUPPO B: CORDONE OMBELICALE			Note	
1. prolasso	① SI	② No	③ n.c.	
2. nodo o cappio costringente	① SI	② No	③ n.c.	
3. inserzione velamentosa	① SI	② No	③ n.c.	
4. altro (trombosi)	① SI	② No	③ n.c.	
GRUPPO C: PLACENTA			Note	
1. distacco	① SI	② No	③ n.c.	
2. previa	① SI	② No	③ n.c.	
3. vasa previa	① SI	② No	③ n.c.	
4. altra "insufficienza" placentare	① SI	② No	③ n.c.	
5. corionamnionite	① SI	② No	③ n.c.	
6. altro (specificare)	① SI	② No	③ n.c.	
GRUPPO D: LIQUIDO AMNIOTICO			Note	
1. segni flogosi endouterina	① SI	② No	③ n.c.	
2. oligoidramnios	① SI	② No	③ n.c.	
3. polidramnios	① SI	② No	③ n.c.	
4. altro (specificare)	① SI	② No	③ n.c.	

GRUPPO E: UTERO			Note
1. rottura	① SI	② No	③ n.c.
2. anomalie uterine	① SI	② No	③ n.c.
3. altro (specificare)	① SI	② No	③ n.c.
GRUPPO F: MADRE			Note
1. diabete	① SI	② No	③ n.c.
2. malattie tiroide	① SI	② No	③ n.c.
3. ipertensione essenziale	① SI	② No	③ n.c.
4. ipertensione gestazionale	① SI	② No	③ n.c.
5. LES / sindrome anticorpi antifosfolipidi	① SI	② No	③ n.c.
6. colestasi	① SI	② No	③ n.c.
7. cattivo uso farmaci	① SI	② No	③ n.c.
8. altro (specificare)	① SI	② No	③ n.c.
GRUPPO G: INTRAPARTUM			Note
1. asfissia	① SI	② No	③ n.c.
2. trauma nascita	① SI	② No	③ n.c.
GRUPPO H: TRAUMA			Note
1. esterno	① SI	② No	③ n.c.
2. iatrogenico	① SI	② No	③ n.c.
GRUPPO I: NON CLASSIFICATA			
1. nonostante effettuazione delle indagini indicate dal protocollo	2. non effettuati tutti gli accertamenti indicati		

SI PREGA DI ALLEGARE I REFERTI SIGNIFICATIVI (MICROBIOLOGIA, GENETICA...) E SEMPRE L'ISTOLOGIA PLACENTARE E L'AUTOPSIA.

ESAME OBIETTIVO DEL FETO

Peso: _ _ _ _ g		Lunghezza: _ _ cm		Circonferenza cranica: _ _ cm	
<i>ASPETTO GENERALE E STIMA DATAZIONE EPOCA DI MORTE</i>		non segni di macerazione		① recente	
		pochi cambiamenti, pelle "bollita"		② < 12 ore	
		sovrapposizione ossa craniche; vescicolazioni della pelle		③ 12- 48 ore	
		aumentata mobilità articolazioni; distacco pelle da mani e piedi		④ 49-72 ore	
		mobilità sinfisi mento e pube; massivo distacco della pelle		⑤ >72 ore	
SESSO	<input type="checkbox"/> genitali maschili <input type="checkbox"/> genitali femminili		<input type="checkbox"/> genitali ambigui:		
CRANIO	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> forma anomala:			
		<input type="checkbox"/> difetti della teca:		<input type="checkbox"/> masse craniche	
OCCHI	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> presente fusione palpebre		<i>rime:</i> <input type="checkbox"/> upslanting (V) <input type="checkbox"/> downslanting (Λ)	
		<i>globi oculari:</i> <input type="checkbox"/> infossati <input type="checkbox"/> prominenti		<i>apparentemente:</i> <input type="checkbox"/> "piccoli" <input type="checkbox"/> "grandi"	
		<i>apparente:</i> <input type="checkbox"/> ipertelorismo <input type="checkbox"/> ipotelorismo		<i>sopracciglia:</i> <input type="checkbox"/> tendenza a sinofria <input type="checkbox"/> assenti	
NASO	<input type="checkbox"/> nella norma	<i>apparentemente:</i> <input type="checkbox"/> piccolo <input type="checkbox"/> grande			
		<i>narici</i> <input type="checkbox"/> ostruite <input type="checkbox"/> anteroverse <input type="checkbox"/> narice singola			
		<i>filtra:</i> <input type="checkbox"/> lungo <input type="checkbox"/> appianato			
BOCCA	<input type="checkbox"/> nella norma	<i>rima labiale:</i> <input type="checkbox"/> upslanting (V) <input type="checkbox"/> downslanting (Λ)		<i>presenza di:</i> <input type="checkbox"/> labioschisi <input type="checkbox"/>	
		palatoschisi			
		<input type="checkbox"/> apparente micrognazia <input type="checkbox"/> altre anomalie mascella e mandibola			
ORECCHIE	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> forma anomala:			
		<input type="checkbox"/> a impianto basso		<i>ruotate:</i> <input type="checkbox"/> posteriormente <input type="checkbox"/> anteriormente	
		<input type="checkbox"/> appendici preauricolari		<input type="checkbox"/> fistole preauricolari	
COLLO	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> corto <input type="checkbox"/> eccesso o ridondanza della pelle			
		<input type="checkbox"/> massa cistica (igroma):			
TORACE	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> asimmetrico <input type="checkbox"/> piccolo e stretto <input type="checkbox"/> a botte			
ADDOME	<input type="checkbox"/> nella norma	<i>difetti della parete:</i> <input type="checkbox"/> gastroschisi <input type="checkbox"/> onfalocele <input type="checkbox"/> ernia			
		<i>funicolo ombelicale:</i> numero dei vasi _ anomalie cliniche funicolo:			
DORSO	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> spina bifida (<i>sospetto livello del difetto</i>):			
		<input type="checkbox"/> apparente scoliosi		<input type="checkbox"/> apparente cifosi	
ARTI	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> apparentemente corti <input type="checkbox"/> apparentemente lunghi			
		<input type="checkbox"/> difetti in riduzione:			
		<input type="checkbox"/> altre anomalie:			
MANI E PIEDI	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> polidattilia		<input type="checkbox"/> sindattilia	
		<input type="checkbox"/> altre anomalie:			
GENITALI	<input type="checkbox"/> nella norma	<input type="checkbox"/> ipospadia <input type="checkbox"/> criptorchidismo <input type="checkbox"/> ano imperforato			

QUALITA' DELL'ASSISTENZA

- ① Assistenza adeguata
- ② Assistenza non adeguata, un diverso trattamento non avrebbe influenzato gli esiti.
- ③ Assistenza non adeguata, un diverso trattamento potrebbe aver determinato un differente esito.
- ④ Assistenza non adeguata, un diverso trattamento avrebbe determinato ragionevolmente un diverso esito.

Riportare sinteticamente la natura dell'inadeguatezza (diagnostica, assistenziale,..)

.....

.....

.....

<u>SINTESI DELL'AUDIT</u>	CONDIZIONE	
	gruppo	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		_ _

Allegato 2

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO



Indagini da eseguire sempre prima dell'induzione del travaglio

▪ gruppo sanguigno, fattore Rh, test di Coombs	<i>se esito non noto in gravidanza</i>
▪ emocromo e piastrine, emoglobina glicosilata, TSH reflex	
▪ prelievo per emorragia feto materna (count cell fetal kit test in CITOFLUORIMETRIA).	
▪ check coagulazione	
▪ tampone vagino-rettale per la ricerca di GBS	<i>se non noto</i>
▪ sierologia per	
▪ Parvovirus B19, Citomegalovirus Enterovirus	
▪ HIV, Sifilide, Toxoplasma gondii	<i>se non effettuati correttamente in gravidanza</i>

Indagini da eseguire dopo il parto

▪ biopsie placenta <i>(campione da 1 cm. x 1 cm.)</i>	▪ in contenitore da urina sterile	<i>da inviare in <u>microbiologia</u> per ricerca: batteri aerobi, anaerobi e lieviti</i>
	▪ in contenitore con liquido rosa di coltura	<i>da inviare in <u>citogenetica</u> per l'indagine citogenetica in assenza di cariotipo fetale</i>
	▪ in contenitore da urina sterile	<i>per eventuale stoccaggio, da conservare in freezer a -80 °C (se presente in clinica)</i>
▪ placenta e cordone		<i>inviare in <u>anatomia patologica</u> per esame istopatologico</i>
▪ puntura intracardiaca	▪ 1 ml in 2 flaconi pediatrici per emocoltura	<i>da inviare in <u>microbiologia</u> per ricerca: batteri aerobi, anaerobi e lieviti</i>
	▪ se rimane sangue 1 ml in provetta con EDTA	<i>per eventuale gruppo sanguigno e test di coombs</i>
	▪ se rimane sangue 3 ml in provetta sterile con eparina	<i>da inviare in <u>citogenetica</u> in assenza di cariotipo fetale</i>
▪ tamponi nato morto	▪ 2 Tamponi oro-faringei	<i>1 tampone per la ricerca di batteri aerobi e lieviti 1 tampone per la ricerca di micoplasmi genitali</i>
▪ biopsia su fascia lata (se non si ha altro materiale per citogenetica)		<i>contenitore da urina sterile da inviare in <u>citogenetica</u></i>
▪ neonato	▪ esame obiettivo	<i>invio della salma in anatomia patologica per eseguire l'autopsia</i>
▪ fotografie		<i>anatomiche (neonatologo) e di memoria (ostetrica per creazione memory box)</i>
▪ Rx scheletro		<i>da eseguire eventualmente nei feti con sospetti dismorfismi o quadri sindromici, a discrezione del neonatologo</i>

A distanza di 8-12 settimane dal parto

▪ Screening trombofilico: - Proteine C e S, - Mutazioni Fattore II e Fattore V Leiden, - Trombofilia Acquisita (LAC e ACA da ripetere dopo 6 sett. se positivo)	<i>se associata a disordini placentari o vascolari (IUGR, distacco placenta, preeclampsia, ipertensione gestazionale severa) o storia familiare per trombosi</i>
▪ Hb glicata e TSH reflex	
▪ test di tolleranza al glucosio (OGTT 75 gr)	<i>se diagnosi o sospetto di diabete gestazionale</i>

INDAGINI DIAGNOSTICHE IN CASO DI NATIMORTALITA'

Io _____ sottoscritta _____ nata
 a _____ il _____ dichiaro di aver ricevuto dal
 dottor _____ in data _____ spiegazioni esaurienti in merito
 all'esecuzioni di indagini diagnostiche sul mio bambino per comprendere la causa di morte.

A seguito di quanto appreso, dichiaro:

- Di essere stata informata sulle indagini che verranno eseguite:
 - Autopsia
 - Esame istologico della placenta
 - Esami microbiologici su diversi tessuti e materiali (sangue, liquido amniotico, placenta...)
 - Esami genetici su diversi tessuti e materiali (sangue, placenta, cute...) _ previo specifico consenso allegato _
 - Esami sierologici materni per la diagnosi di infezioni o per la diagnosi di emorragia feto materna
 - Eventuali altri esami strumentali e di laboratorio necessari secondo il Protocollo della Regione Emilia-Romagna
- Che l'esito di tali indagini mi verrà consegnato e discusso con lo scopo di comprendere la causa della morte del mio bambino e prevenire se possibile la ricorrenza di tale evento.
- Che mi è stato possibile fare tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto in merito risposte soddisfacenti.
- Di essere al corrente che sono state eseguite foto al mio bambino sia a scopo diagnostico che a scopo di memoria, che verranno conservate secondo le normative di privacy e che potrò ritirarle in futuro quando vorrò.
- Di essere stata informata e di acconsentire che i miei dati vengano messi a disposizione delle Autorità Sanitarie della Regione Emilia-Romagna qualora venissero richiesti; di essere stata altresì informata che i miei dati anonimizzati potranno essere oggetto di comunicazione a congressi e pubblicazioni scientifiche, ma che in ogni caso la mia identità sarà protetta da riservatezza (i dati cioè saranno utilizzati sempre in forma ANONIMA e AGGREGATA).
- Che questo modulo sarà conservato nella mia cartella clinica.

Nome e Cognome della paziente

Data

Firma della Paziente.....

Nome e Cognome del Medico.....

Data.....

Firma del Medico.....

Relazione sulle indagini diagnostiche eseguite secondo Protocollo Regione Emilia Romagna dopo morte endouterina fetale



Notizie cliniche:

- In data _____ viene effettuata diagnosi di morte fetale endouterina (MEF) a _____ settimane in paziente ___ gravida ___ para.
- La paziente è giunta presso la nostra struttura per _____
- Le patologie materne e della gravidanza note al momento della diagnosi erano : _____
- Eseguito parto indotto/parto spontaneo/taglio cesareo con nascita di feto morto di sesso maschile/femminile di peso _____ gr.

In data odierna si consegnano gli accertamenti eseguiti secondo protocollo regionale (specificare esito indagini):

- Autopsia:
- Istologia placentare:
- Esami microbiologici:
- Cariotipo:
- Esami ematochimici materni:
- Prelievo per emorragia feto materna:
- Altro

Dall'analisi di tutta la documentazione si individuano i seguenti fattori che possono avere una correlazione con il decesso fetale (esempi):

- il peso fetale risulta sul ___ percentile con presenza/assenza di restrizione di crescita fetale intrauterina
- al reperto autoptico sono/non sono state riscontrate anomalie morfologiche e/o
- dagli esami microbiologici si evidenzia positività/negatività dei tamponi fetali e/o dell'emocoltura fetale
- all'istologia placentare si riscontra presenza/assenza di corionamnionite/quadro istologico che depone per patologie vascolari placentari/vasculopatia trombotica
- dalle indagini accessorie eseguite (Trombofilia congenita e acquisita, indagini genetiche, Hb glicata, TSH, Rx scheletro ecc...) emerge che.....

Conclusione: il quadro complessivo depone per morte fetale endouterina da _____/causa inspiegata.

Indicazioni sulla futura gravidanza:

- In caso di futura gravidanza si consiglia di rivolgersi all'Ambulatorio di Patologia Ostetrica per una gestione integrata della gravidanza con il Consultorio di riferimento o il proprio Ginecologo.
- Si consiglia inoltre profilassi con / monitoraggio ecografico seriato ecc

Data ___/___/_____

Dott./Dott.ssa _____

MODELLO DI REFERTAZIONE ESAME ISTOLOGICO PLACENTA



DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Placenta giunta intera/frammentata/lacerata

Placenta del peso (trimmed; fresco\post-fissazione) di cm x . Lo spessore massimo e' di cm ; lo spessore minimo e' di cm .

E' annesso funicolo di cm , con diametro massimo di cm e diametro minimo di cm .

Il funicolo ha inserzione Il funicolo dista cm dal margine placentare.

Il numero di giri (spiralizzazione) e' nr di giri/10 cm.

Al taglio presenta nr di vasi.

>>> aggiungere eventuali altre lesioni

Le membrane complete/incomplete sono di colore

>>> punto di rottura evidente\nnon evidente; distanza dal margine placentare cm

Il versante fetale mostra placche fibrinose/residuo del sacco vitellino etc...

I vasi coriali sono a distribuzione magistrale/dispersa; congestione/trombosi etc...

Parenchima placentare: si rileva/rilevano lesioni biancastre, brunastre di cm x x ; localizzate in sede .

Le lesioni occupano il % del volume placentare.

IL versante materno mostra cotiledoni

Diagnosi macroscopica:

- placenta del peso: centile ...
- fetal/placental weight ratio: centile ...
- anomalie del funicolo
- volume delle lesioni identificate

Indicare in diagnosi macroscopica il centile e il fetal/placental weight ratio

(AFIP) da Kraus, Redline, Gersell, Nelson, Dicke: Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 3. Placental Pathology. AFIP, 2004

<h2 style="margin: 0;">Scheda clinica del nato deceduto entro 7 gg dalla nascita</h2>	
---	--

Da trasmettere copia in Regione per "Rapporto confidenziale regionale sulla mortalità perinatale".

Ospedale di: _____	SDO del neonato: _ _ _ _ _ _ _ _ _
--------------------	-------------------------------------

SDO della madre: _ _ _ _ _ _ _ _ _	Bar code
-------------------------------------	----------

COGNOMENOME M |_| F |_|

INBORN |_| OUTBORN |_| OSPEDALE DI STEN SI |_| NO|_|

Data di nascita |_|_| |_|_| |_|_|_|_| ore |_|_| |_|_| EG |_|_| sett |_| g

PARTO

Modalità del travaglio: ① travaglio spontaneo ② travaglio indotto ③ nessun travaglio

Modalità del parto: ① parto vaginale ② taglio cesareo elettivo ③ taglio cesareo emer/urg

Modalità di induzione: ① prostaglandine ② Balloon ③ Ossitocina

Analgesia farmacologica eseguita: ① si ② no **Peso della placenta:** |_|_|_| gr

CARATTERISTICHE ANATOMO PATOLOGICHE DELLA PLACENTA

.....

.....

.....

.....

.....

.....

DIAGNOSTICA PRENATALE

Patologia fetale nota no _ si _ ① ecografica _ ② genetica/citogenetica _
Diagnosi Ecografica Prenatale
Diagnosi Citogenetica Prenatale

SCHEDA DEL NEONATO ALLA NASCITA

PARAMETRI AUXOLOGICI NEONATALI SESSO M |__| F|__|

Peso (gr) : |__|_|_|_| Centile*: |__|_|

Lunghezza (cm) : |__|_|,|__| Centile*: |__|_|

Crf cranica (cm) : |__|_|,|__| Centile*: |__|_|

EGA Funicolo (Arteria Ombelicale) pH |__|,|__|_| BE: | -_|_|_|,|__| *(curve INeS)

Peso: |__|_|_|_| g Lunghezza: |__|_| cm Circonferenza cranica: |__|_| cm

<i>ASPETTO GENERALE E STIMA DATAZIONE EPOCA DI MORTE</i>	non segni di macerazione	① recente
	pochi cambiamenti, pelle "bollita"	② < 12 ore
	sovrapposizione ossa craniche; vescicolazioni della pelle	③ 12- 48 ore
	aumentata mobilità articolazioni; distacco pelle da mani e piedi	④ 49-72 ore
	mobilità sinfisi mento e pube; massivo distacco della pelle	⑤ >72 ore

SESSO genitali maschili genitali femminili genitali ambigui:

CRANIO nella norma forma anomala:
 difetti della teca: masse craniche

OCCHI nella norma presente fusione palpebre *rime:* upslanting (V) downslanting (Λ)
globi oculari: infossati prominenti *apparentemente:* "piccoli" "grandi"
apparente: ipertelorismo ipotelorismo *sopracciglia:* tendenza a sinofria assenti

NASO nella norma *apparentemente:* piccolo grande
narici: ostruite anterorse narice singola
filtro: lungo aappianato

BOCCA nella norma *rima labiale:* upslanting (V) downslanting (Λ) *presenza di:* labioschisi palatoschisi
 apparente micrognazia altre anomalie mascella e mandibola

ORECCHIE nella norma forma anomala:
 a impianto basso *ruotate:* posteriormente anteriormente
 appendici preauricolari fistole preauricolari

COLLO nella norma corto eccesso o ridondanza della pelle
 massa cistica (igroma):

TORACE nella norma asimmetrico piccolo e stretto a botte

ADDOME nella norma *difetti della parete:* gastroschisi onfalocele ernia
funicolo ombelicale: numero dei vasi |__| anomalie cliniche funicolo:

DORSO nella norma spina bifida (*sospetto livello del difetto:*)
 apparente scoliosi apparente cifosi

ARTI nella norma apparentemente corti apparentemente lunghi
 difetti in riduzione:
 altre anomalie:

MANI E PIEDI nella norma polidattilia sindattilia
 altre anomalie:

GENITALI nella norma ipospadia criptorchidismo ano imperforato

INDAGINI EFFETTUATE			
		effettuata	esito
Citogenetica	Cariotipo	① Si ② No	
	Array-CGH	① Si ② No	
	Altro	① Si ② No	
Gruppo sanguigno, Rh, TCD		① Si ② No	
Esami ematochimici significativi		① Si ② No	
Emocoltura/e significativa		① Si ② No	
Screening malattie endocrino-metaboliche		① Si ② No	
Altre indagini metaboliche		① Si ② No	
Altro		① Si ② No	
Esami colturali significativi		① Si ② No	
altro		① Si ② No	
Esami strumentali significativi prima del decesso (rx, ecografia cerebrale, ecografia addome, eco cerebrale, ECG, RMN.....)		① Si ② No	
Fotografie; Memory Box		① Si ② No	
Autopsia		① Si ② No	
Altro		① Si ② No	

DIAGNOSI (ALLEGATO 1)

PRINCIPALE :

.....
|_N_|_|_|
|_M_|_|_|

ASSOCIATA:

..... |_N_|_|_|
..... |_M_|_|_|

Riportare ipotesi
diagnostiche

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Specificare i risultati delle indagini se
positive:

.....
.....
.....
.....
.....

CLASSIFICAZIONE ICD-PM (WHO): applicazione ICD-10 alla mortalità perinatale (rev)

Morte neonatale	
N1	Malformazioni congenite, deformazioni, anomalie cromosomiche (cromosomopatie, condizioni sindromiche, malattie genetiche)
N2	Disordini correlati alla crescita fetale
N3	Trauma da parto
N4	Eventi o complicanze intrapartum / asfissia perinatale(cause di ipossia acuta e/o cronica esitate in danno ipossico-ischemico)
N5	Convulsioni o disordini dello stato cerebrale (es. encefalopatie epilettiche, in assenza di diagnosi genetica documentata)
N6	Infezioni
N7	Disturbi respiratori o cardiovascolari
N8	Altre condizioni neonatali (malattie metaboliche in assenza di diagnosi genetica documentata)
N9	Basso peso e complicanze legate alla prematurità
N10	Miscellanea (SIDS, SUPC...)
N11	Morte neonatale da causa non specificata

Condizioni materne	
M1	Complicanze della placenta, funicolo, membrane
M2	Complicanze materne della gravidanza
M3	Altre complicanze del travaglio e del parto
M4	Complicanze mediche e chirurgiche
M5	Assenza di condizioni materne

Abstract dei Casi Clinici

1. Two consecutive unexplained IUFDs: when each hormone counts...

Stefania Fieni¹, Alice Ferretti¹

Donna italiana, di scolarità medio – alta, di 42 anni, BMI 28.

In anamnesi ipertiroidismo da morbo di Basedow con anticorpi anti-TSH recettore (Trab) positivi, per cui assume Propiltiuracile.

2009: prima gravidanza normodecorsa, con nascita a termine di neonato di 3780 gr (eseguito TC per alterazioni CTG in travaglio).

Dopo la gravidanza viene sottoposta a tiroidectomia totale, con inizio di terapia ormonale sostitutiva con Eutirox e buon compenso endocrinologico.

2014 (febbraio): seconda gravidanza, esitata in MEF a 28 settimane di neonato AGA normoconformato. Esami di screening come da protocollo regionale nei limiti. Sospetto istologico: torsione acuta del cordone ombelicale con trombosi arteriosa dello stesso.

2014 (dicembre): terza gravidanza, esitata in MEF a 28 settimane di neonato AGA normoconformato. Esami di screening come da protocollo regionale nei limiti. Sospetto istologico: causa placentare (vasculopatia trombotica fetale e ritardo maturativo placentare con eritroblastosi).

2017: quarta gravidanza. A 20 settimane riscontro di tachicardia fetale persistente, per cui si esegue eco di II livello con diagnosi di biometria della tiroide fetale al 95°P. Esami ematochimici materni: Trab in aumento. Si pone il sospetto di tireotossicosi e gozzo fetale, e si imposta terapia con Tapazole rivolta al feto (somministrata alla madre), contemporaneamente a terapia sostitutiva con Eutirox che la donna già assumeva. Nelle settimane successive risoluzione della tachicardia fetale e del gozzo. Gravidanza seguita c/o Servizio di Gravidanza Alto Rischio fino a 37 settimane, epoca in cui viene eseguito TC elettivo con nascita di neonato in buona salute.

¹Unità di Ostetricia, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

2. Davvero inspiegata?

Francesca Monari¹, Francesca Torcetta²

Giungeva presso la nostra struttura primigravida a 33+3 settimane di gestazione con diagnosi di MEF effettuata in un ospedale della provincia presso cui si era recata per riferiti scarsi MAF da 3 giorni.

Paziente di 30 anni, non fumatrice, normopeso BMI pregravidico 19.5 (+10 Kg in gravidanza); in buona salute. Fibromatosi uterina in anamnesi ginecologica. La gravidanza era normo decorsa con ultimo controllo ecografico eseguito 3 giorni prima a 33 settimane risultato nella norma (morfologia e biometria fetale regolari, con CA sul 70° p.le). All'accettazione l'ecografia ostetrica eseguita con diagnosi di MEF segnalava la presenza di versamento pericardico e edema sottocutaneo.

Il giorno successivo si assisteva alla nascita, con parto indotto in analgesia, di nato morto di sesso maschile (peso 2190 gr – 72° p.le).

Le indagini sierologiche e genetiche eseguite secondo il protocollo regionale sono risultate negative. Alle indagini microbiologiche si segnalano positività per E. Coli, Candida Glabrata e Klebsiella Pneumoniae a livello della Placenta, del Tampone orofaringeo fetale e dell'Urinocoltura materna. L'emocoltura fetale eseguita da puntura intracardiaca è risultata negativa per aerobi e anaerobi.

L'istologia placentare evidenzia un modico infiltrato infiammatorio acuto e cronico aspecifico e un cordone edematoso. Il peso della placenta è di 368 grammi. L'autopsia fetale evidenzia una normale anatomia e segnala edema scrotale e del cordone.

Infine l'indagine eseguita in citofluorimetria su prelievo di sangue materno per la ricerca di emorragia feto-materna risultano positive.

Le indagini accessorie eseguite a 60 giorni sono risultate tutte negative.

Conclusioni

Il quadro complessivo depone per morte fetale endouterina da emorragia feto-materna in primigravida a 33 settimane.

L'emorragia feto-materna se non indagata con test apposito in citofluorimetria può non essere diagnosticata e tali casi essere considerati come inspiegati.

Il passaggio di sangue fetale nella circolazione materna è un fenomeno che può presentarsi in gravidanze fisiologiche con scarsi esiti clinici, tuttavia se massivo, può essere causa di danni fetali, nascita di feti anemici o addirittura di morte endouterina. Sfortunatamente la clinica è spesso subdola, non specifica e da qui nasce la difficoltà nell'eseguire una diagnosi precoce intrauterina e peripartum.

¹Unità di Ostetricia, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

²Unità di Neonatologia, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

3. Emergenza perinatale da massa addominale.

Anna Donati¹, Angela Salerno¹, Alessandra Vancini¹

Analisi di un caso di morte perinatale di neonato nato alla 40° settimana di EG da TC urgente per alterazioni del tracciato cardiocografico e anidramnios. la Madre, quarti gravida, terzi-para, esami infettivologici negativi, risultava recettiva alla toxoplasmosi. Peso neonatale 3050. Alla nascita, per depressione cardiorespiratoria, si procedeva a rianimazione cardiopolmonare: durante la manovra di intubazione, si evidenziava tumefazione dura, laterocervicale sinistra e presenza di una massa di colore chiaro a sinistra del faringe. L'Addome appariva estremamente globoso, di consistenza marmorea. Nonostante la ventilazione a pressione positiva e la somministrazione di adrenalina si assisteva al decesso, avvenuto a 50 minuti dalla nascita. Prediposta l'indagine autoptica, essa rilevava macroscopicamente che la cavità addominale era quasi completamente occupata dal fegato che mostrava diffusa nodulazione bianco grigiastra con noduli inferiori a 6 mm, dislocando gli altri organi addominali e comprimendo gli organi toracici. Era presente idropericardio ed anectasia polmonare. In regione latero-cervicale sinistra, nei tessuti molli del collo, era presente massa di circa 4 cm di consistenza aumentata. Il reperto microscopico disvelava una neoplasia a piccole cellule blu, singole ed in aggregati, ad elevato indice mitotico, occupante diffusamente il parenchima epatico. Presenza di localizzazioni nodulari neoplastiche a livello dei tessuti molli, del collo e delle ghiandole surrenali con diffuso embolismo neoplastico intravascolare. L'analisi degli annessi evidenziava membrane lacerate ed opacate, placentomegalia (placenta di 980 grammi), con vasi congesti sulla faccia fetale del disco placentare e cotiledoni di aspetto cerebroide e colore biancastro su tutto l'ambito. La diagnosi definitiva deponeva per localizzazioni multiple di Neuroblastoma fetale (fegato, surrene, tessuti molli del collo) con diffuso embolismo neoplastico di organi e parenchimi.

Dall'analisi della letteratura si evince che il 25% dei tumori congeniti sono neuroblastomi, la cui diagnosi è postnatale nel 59% dei casi. I tumori maligni sono tendenzialmente confinati al distretto fetale e più raramente, come nel nostro caso, si osserva un coinvolgimento placentare con placentomegalia, estensione vascolare e stromale dei villi, senza coinvolgimento degli spazi intervillosi.

L'importanza di una corretta diagnosi e della corretta restituzione alla coppia, nell'ambito di un approccio multidisciplinare, è fondamentale per la presa in carico globale della famiglia, anche nell'ottica di future gravidanze.

¹Unità di Ostetricia, (AOU Bologna)

4. “Quando una storia ostetrica complessa spiega una diagnosi neonatale difficile”

Marilù Capelli*, Elisa Tidu**, Elena De Ambrosi**, I. Donati***, G.M. Gamberini**,
Palma Mammoliti*, M. Valli****, Silvia Zago*****, F. Spelzini**, G. Ancora*

Anamnesi ostetrica: Terzigravida, secondipara di 32 anni; un precedente parto a termine nel 2014 (maschio vivente), un parto cesareo a 34 settimane per CTG patologico fuori travaglio nel 2016 con neonato deceduto in undicesima giornata di vita con diagnosi di encefalopatia ipossico ischemica (non eseguita autopsia sul neonato deceduto). Nell'attuale gravidanza riscontro di poliamnios dalla 29° settimana di gestazione, in associazione a NST con variabilità ridotta. Tale associazione era stata documentata anche nella precedente gravidanza a partire dalla 30° settimana.

Alla 31° settimana la biometria fetale risultava al 5° percentile con flussimetria fetale ed utero placentare regolari. In considerazione del riscontro di biometria cranica < al 5° percentile è stata eseguita RMN encefalo che evidenziava un ritardo nella solcazione e una biometria cerebellare al di sotto dei limiti per l'epoca. A causa del poliamnios, associato a dispnea, è stata eseguita amnio decompressione: array CGH su liquido amniotico negativo.

Alla 33° settimana biometria fetale < al 3° percentile con flussimetria fetale regolare e CC - 2DS. Per ricomparsa di polidramnios con dispnea associata è stata eseguita una seconda amniodecompressione e, dopo counselling con la coppia, programmazione di taglio cesareo elettivo alla 35° settimana.

Quadro neonatale: C., terzogenito, maschio, nasce a 34 sett e 4 gg di EG da TC elettivo.

Alla nascita depressione cardiorespiratoria ed ipertono; necessita' di intubazione e rianimazione cardiopolmonare con somministrazione di adrenalina. Crisi convulsive durante le manovre di rianimazione. Apgar 3-6-7. Ega cordonale non disponibile.

Parametri auxologici alla nascita: peso 10° percentile, L 25°-50° percentile, CC - 2DS.

Necessità di ventilazione meccanica. Quadro neurologico caratterizzato da ipertono, assenza di reattività, tracciato elettroencefalografico ipovoltato con caratteristiche di disorganizzazione e dismaturità. Non anomalie/malformazioni a carico del cuore. Ecoaddome: idroureteronefrosi bilaterale. Fundus oculi nella norma. RM cerebrale: “difetto delle solcazioni cerebrali scarsamente rappresentate in sede fronto-parietale e pressochè inesistenti in sede temporo-occipitale da ambo i lati, con diffusa iperintensità del segnale nelle sequenze a TR lungo della sostanza bianca di entrambi gli emisferi cerebrali... appaiono ampi gli spazi liquorali periencefalici sia in sede sovra che sottotentoriale in relazione ad atrofia. Spettroscopia (SV 31): netta riduzione del picco del NAA e della Creatina”.

Dosaggio aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, acilcarnitine: non significative alterazioni di specifica malattia metabolica.

Fenotipo: rilievo della sutura coronale, elice semplificato bilateralmente, micrognazia, aracnodattilia alle mani, alluce a martello, non altre anomalie.

Decesso nella prima settimana di vita per grave insufficienza multiorgano.

La storia clinica di C è sovrapponibile a quello del fratellino deceduto nel 2016.

Sequenziamento esomico (NGS): 2 mutazioni in eterozigosi composta del gene ADSL responsabile della produzione dell'enzima Adenilsuccinato liasi (metabolismo delle purine); una mutazione c1277G>A di origine materna, più frequentemente descritta nei deficit di Adenilsuccinato liasi ad esordio prenatale ed una c1369-3C>G di origine paterna non descritta ma sicuramente patogenetica in quanto altera lo splicing del mRNA. Il quadro clinico di C. è compatibile con la diagnosi di deficit di adenilsuccinato liasi ad esordio perinatale. Le stesse mutazioni sono state riscontrate nel DNA estratto dalla Guthrie Card del fratellino deceduto. Il rischio di ricorrenza è stimato del 25%.

Il caso clinico descritto evidenzia come una diagnosi di patologia neonatale difficile e rara possa essere preannunciata e rivelata da una storia ostetrica altrettanto complessa.

*Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologia – ASL Rimini

** Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia – ASL Rimini

***Genetica Medica ASL Romagna

****U.O. di Anatomia Patologica – ASL Rimini

*****U.O di Anatomia Patologica – ASL Ravenna

5. Infezione perinatale da Fusobatterio

Paola Bonasoni* Giuseppina Comitini*

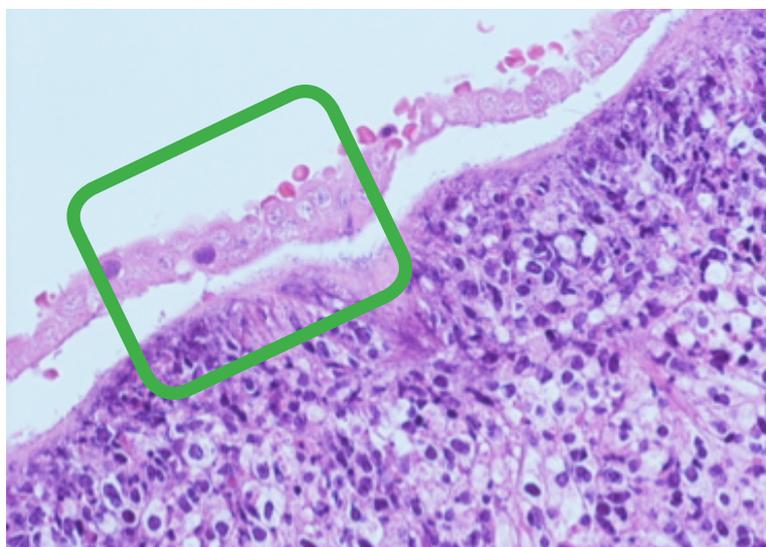
La signora AC veniva ricoverata il 16-09-2017 per travaglio inarrestabile alla 23 settimana +1 giorno. L'avvio del travaglio era alle ore 14 del 16-09-2017, PPRM alle ore 21:00 con liquido fortemente maleodorante e tinto di meconio. Sospetta corionamnionite clinica (PCR materna = 10 mg/dl).

UM, femmina alla 23 settimana +1 giorno, nasceva da parto spontaneo alle ore 22:00 del 16-09-2017. Alla nascita depressione cardiorespiratoria con cianosi e bradicardia, APGAR 2 al 1'; 5 al 2' (intubata), 8 al 5'. La neonata presentava ecchimosi cutanee diffuse. Trasferita in TIN, si assisteva a progressivo peggioramento delle condizioni cliniche (desaturazione ingravescente e bradicardia) e nonostante tentativi di RCP, si constatava il decesso alle ore 23:45 del 16-09-2017 (tempo di vita: 1 ora e 45 minuti).

L'esame autoptico evidenziava una neonata normocresciuta per età gestazionale, in assenza di malformazioni. A livello istologico numerosi granulociti neutrofili erano presenti nel polmone (endobronchiali, intra-alveolari) e a livello dello stomaco e del colon. La placenta mostrava corionamnionite acuta necrotizzante (risposta infiammatoria materna stadio 3/3, grado 2/2); vasculite corionica. Il funicolo con 3 vasi mostrava iniziale distribuzione perivascolare concentrica neutrofila (funisite acuta, risposta infiammatoria fetale stadio 3/3, grado 2/2). Presenza di batteri fusati a livello dell'infiltrato flogistico nel funicolo e nelle membrane.

Le colture microbiologiche eseguite sui tessuti della neonata hanno individuato *Fusobacterium* Species a livello del polmone, che può essere considerato l'agente eziologico che ha scatenato la sepsi fulminante della neonata. A conferma di tale agente eziologico, la madre AC, aveva avuto un trattamento di cure odontoiatriche qualche giorno prima della nascita della bimba.

*Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Usl-IRCCS di Reggio Emilia



Fusobacterium
Species a livello delle membrane.

6. Infezione batterica e natimortalità. Come si definisce il rapporto di causalità?

Liliana Gabrielli*, Chiara Locatelli*

Donna primigravida a 34 settimane di età gestazionale, 24 anni di età e proveniente dal Senegal, giunge durante la notte in Pronto Soccorso Ginecologico per la comparsa di dolori addominali e riscontro di assenza di movimenti fetali da qualche ora. La gravidanza seguita presso il consultorio del territorio, è normodecorsa, i controlli ecografici e esami ematici, compresi dei dati infettivologici, risultano nella norma. Tampone vagino-rettale non ancora eseguito. La donna riferisce di avere goduto di benessere nell'ultimo periodo, di non essere fumatrice, di non assumere alcool e farmaci, è normotesa, curva glicemica risultata nella norma, incremento ponderale durante la gravidanza pari a 7 kg, BMI= 19. La mamma riferisce di avere percepito movimenti fetali fino alla mattina prima. A seguito del riscontro di assenza di battito fetale, a membrane integre, viene indotto il parto. Dopo circa 4 ore viene espulso un feto maschio non vitale, non sono presenti giri di funicolo ombelicale, che appare normale, il decesso pare riconducibile a circa 12 ore prima del parto per l'entità della macerazione cutanea. Il feto dal punto di vista fenotipico non evidenzia aspetti dismorfici, deformazioni agli arti o a carico di altri organi, il peso e la lunghezza sono corrispondenti al 10°percentile. La placenta si presenta di peso adeguato.

Vengono eseguiti gli esami secondo protocollo. L'esame del carotipo risulta normale.

Sia nei campioni materni che del nato morto viene identificato uno stesso microrganismo che è riconosciuto in letteratura come agente causale di natimortalità. Nello specifico lo streptococco beta emolitico di gruppo B è identificato nel tampone vaginale materno, nella placenta, nell'emocoltura fetale e nel tampone faringeo del nato morto.

La positività alle indagini microbiologiche trova conferma nel riscontro diagnostico autoptico fetale. La placenta presenta una corioamnionite acuta di stadio 2/3 grado 2/2 e a livello del polmone sono presenti numerosi neutrofili negli alveoli con un quadro di polmonite bilaterale. Inoltre i neutrofili sono evidenziati anche nel lume appendicolare con un quadro di bolo settico intestinale.

Conclusioni

L'analisi del ruolo delle infezioni nel determinare il decesso del feto è complessa: la positività di un esame microbiologico nella madre e/o nel feto non è di per sé sufficiente a definire il rapporto di causalità tra infezione e decesso fetale. In caso di infezioni batteriche ascendenti, come nel caso dello streptococco beta emolitico di gruppo B, i batteri ascendono dalla vagina all'utero e arrivano al liquido amniotico infettando le membrane corio-deciduali. L'organo fetale più comunemente infettato è il polmone fetale, probabilmente per aspirazione fetale di liquido amniotico contenente batteri; infatti in questi casi la polmonite è il riscontro autoptico più comune.

L'indagine microbiologica è una delle tessere di un puzzle diagnostico in grado di fornire elementi di discussione all'audit clinico multidisciplinare, unica sede in cui trarre conclusioni sul caso specifico.

**UO Microbiologia, UO Neonatologia - AOU Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna*

