

2.

Il protocollo di indagine per il nato morto

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI,
GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI

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

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

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

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

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

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

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

INDAGINI FONDAMENTALI

Al momento della diagnosi di morte fetale

Anamnesi materna

- familiare, patologica remota, ostetrica

Indagine ecografica

- anomalie fetali o placentari
- volume liquido amniotico

Amniocentesi

- colture microbiologiche
- analisi cromosomica**

Coltura tampone vagino-rettale

- Streptococco β emolitico gruppo B*

Esami ematici madre

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

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

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

Dopo l'espulsione del feto

Feto

- esame esterno del cadavere¹
- fotografia
- autopsia

Sangue del cordone ombelicale

- analisi cromosomica²
- emocromo
- gruppo sanguigno
- test di Coombs

Placenta e cordone ombelicale

1. esame macroscopico
2. colture microbiologiche
3. biopsia del cordone ombelicale per analisi cromosomica o colturale³
4. esame istopatologico
5. crioconservazione di frammento del cordone ombelicale⁴

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

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

³ Se quantità insufficiente di sangue del cordone ombelicale.

⁴ Analisi DNA ed eventualmente RNA.

INDAGINI ACCESSORIE

Al momento della diagnosi di morte fetale

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

Dopo l'espulsione del feto

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

A distanza di 8-12 settimane dal parto

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

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

Se diagnosi di diabete gestazionale → test di tolleranza al glucosio

Conservazione di plasma e liquido amniotico

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

Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come fondamentali

Al momento della diagnosi di morte fetale

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

(segue)

- *Sierologia Cytomegalovirus e Parvovirus B19*

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

Dopo l'espulsione del feto: feto

- *Esame esterno del cadavere*

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

- *Effettuazione delle fotografie del feto*

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

- *Esame autoptico*

L'autopsia rappresenta, insieme all'esame della placenta e del funicolo, l'indagine fondamentale del processo diagnostico. L'esame è **obbligatorio** in tutti i casi di natimortalità¹ ed è raccomandato in tutti i casi di aborto tardivo (anche in quelli ove vi è un'apparente causa di morte) e non richiede autorizzazione del genitore, che tuttavia è bene informare motivando l'importanza dell'indagine. La richiesta dell'indagine autoptica deve contenere le notizie anamnestiche essenziali, gli eventuali esiti di accertamenti svolti nel corso della gravidanza e l'esplicitazione degli eventuali quesiti specifici (nel sito www.saperidoc.it è riportato un modello di riferimento). L'indagine deve essere svolta da un anatomo-patologo con esperienza specifica nell'ambito feto-neonatale; se ciò non è possibile è opportuno che le fasi preistologiche di questa indagine siano svolte secondo standard definiti (nel sito www.saperidoc.it è riportata la flow-chart consigliata per l'esecuzione dell'autopsia). Il referto deve riportare in modo esplicito la specificità dei segni rilevati rispetto all'ipotesi causale (nel sito è riportato un modello di riferimento). Durante l'autopsia è possibile effettuare il prelievo di frammenti di derma o fascia muscolare per esame citogenetico o culturale, nel caso non si disponga di altro tessuto utile (nel sito www.saperidoc.it sono riportate le modalità di esecuzione e conservazione dei prelievi). Qualora i curanti decidano di non far effettuare l'indagine autoptica, è opportuno effettuare: l'ecografia, l'esame esterno del cadavere, la radiografia e, quando possibile, la risonanza magnetica nucleare.

Dopo l'espulsione del feto: sangue del cordone ombelicale

- *Analisi cromosomica*

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

(segue)

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

- *Emocromo, gruppo sanguigno e test di Coombs*

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

Dopo l'espulsione del feto: placenta e cordone ombelicale

- *Crioconservazione di frammento del cordone ombelicale*

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

- *Esame macroscopico*

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

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

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

- *Colture microbiologiche*

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

- *Esame istopatologico*

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

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

Anamnesi familiare

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

Anamnesi materna: patologica remota e prossima

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

Anamnesi ostetrica remota

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

Anamnesi ostetrica attuale gravidanza

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

Condizioni fetali specifiche

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

Complicazioni placenta o funicolo*

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

n.c. = non conosciuto.

* Da esame macroscopico o ecografico

Note relative ad alcune delle indagini raccomandate come accessorie

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

Al momento della diagnosi di morte fetale

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

Dopo l'espulsione del feto: feto

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

BIBLIOGRAFIA

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