

## 11.

*Condizioni o patologie in corso di gravidanza*

**DOMENICO ARDUINI, LAURA AVAGLIANO, ANTONELLA BARBATI,  
MAURO BUTTARELLO, ALESSANDRA DI GIOVANNI, GIAN CARLO  
DI RENZO, FRANCESCA FERRARI, FABIO FACCHINETTI, MARTA  
LEONARDI, ANNA LOCATELLI, NICOLA RIZZO, GIULIANA SIMONAZZI,  
ARIALDO VERNOCCHI**

*Gemellarità\****Epidemiologia**

L'incidenza di gravidanze gemellari è in netto aumento in tutti i Paesi industrializzati, probabilmente in relazione al sempre più diffuso ricorso a procedure per il trattamento dell'infertilità, quali iperstimolazione gonadica e fecondazione in vitro, e al progressivo innalzamento dell'età media materna, fattore strettamente correlato a un'aumentata probabilità di gravidanze multiple. Dati del NCHS (National Center for Health Statistics) del CDC (Center for Disease Control and Prevention) evidenziano infatti come negli USA si sia registrato nel 2003 un tasso di natalità gemellare pari a 31,5 : 1000, con un incremento del 67% rispetto al 1980 (18,9 : 1000).<sup>1</sup> Contemporaneamente, il tasso di natalità per gravidanze multiple di ordine superiore (187,4 : 100.000 nel 2003) è raddoppiato rispetto al valore del 1991 (81,4) e quadruplicato rispetto al decennio ancora precedente (37 nel 1980).<sup>1</sup>

Le gravidanze con due feti rappresentano il 97-98% di tutte le gravidanze gemellari e l'80% dei gemelli è dizigote.

Gli adattamenti fisiologici dell'organismo materno a una gravidanza multipla possono essere considerati una sorta di «esasperazione» di quanto normalmente accade in caso di feto singolo. Si verifica infatti un netto incremento del volume ematico, della gittata cardiaca, dell'aumento ponderale. Parallelamente tale condizione risulta gravata anche da un rischio sensibilmente maggiore sia per la madre che per i feti. Outcome ostetrici sfavorevoli (tra cui parto pretermine, rottura prematura delle membrane, ritardo di crescita, diabete gestazionale, pre-eclampsia e morte fetale intrauterina) si riscontrano in più dell'80% delle gravidanze gemellari rispetto al 25% delle gravidanze singole.<sup>2,3</sup> Le gravidanze gemellari sono responsabili del 9-12% della mortalità perinatale totale.<sup>2,3</sup>

**Complicanze delle gravidanze multiple**

Il rischio di complicanze ostetriche in caso di gravidanza gemellare è superiore all'80%. Queste complicanze comprendono tutto lo spettro della patologia ostetrica, con l'eccezione del-

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Domenico Arduini, Alessandra Di Giovanni e Marta Leonardi.

Tabella 11.1

**Complicanze delle gravidanze gemellari**

<b>Complicazioni materne</b>	<b>Complicazioni utero-placentari</b>	<b>Complicazioni fetali</b>
Aborto spontaneo	Placenta praevia	Crescita fetale discordante
Anemia	Distacco di placenta	Ritardo di crescita
Iperemesi gravidica	PROM	Morte intrauterina di uno/entrambi i feti
Diabete gestazionale	Attorcigliamento del cordone ombelicale	Anomalie congenite
Parto pretermine	Emorragia post-partum	Presentazione fetale anomala
Ipertensione gravidica		TTTS
Pre-eclampsia		TRAP syndrome
Parto cesareo		

la macrosomia e del parto oltre il termine. Condizioni specifiche delle sole gravidanze monooriali sono TTTS (twin-to-twin trasfusion syndrome), gravidanze monoamniotiche, TRAP (twin reversed arterial perfusion) syndrome e gemelli congiunti. Si pongono rilevanti problemi di management per le gestazioni in cui le eventuali complicanze (anomalie cromosomiche, rottura prematura delle membrane, parto pretermine, morte intrauterina, ecc.) riguardino un solo feto.

Le gravidanze multiple sono gravate da un rischio di mortalità perinatale sensibilmente più elevato rispetto a quelle singole (4-5 volte maggiore).<sup>4</sup>

#### Ritardo di crescita intrauterina

Il ritardo di crescita intrauterina rappresenta un importante fattore di rischio per ciò che riguarda la morbosità e la mortalità nelle gravidanze gemellari.

La diagnosi di restrizione della crescita fetale nelle gravidanze multiple richiede il riscontro di un peso fetale inferiore al 3° percentile (< 2 DS) rispetto all'età gestazionale oppure l'evidenza di uno stato di compromissione fetale (oligoidramnios, alterazioni flussimetriche) associata a un peso fetale inferiore al 10° percentile.<sup>5-8</sup> L'esatta datazione della gravidanza è ovviamente fondamentale per la diagnosi.

Non ci sono differenze significative nella velocità di crescita che riguarda i feti singoli e i gemelli durante il I e il II trimestre di gestazione,<sup>5,6</sup> mentre generalmente si assiste a un rallentamento della crescita nelle gravidanze gemellari a partire dalla 30<sup>a</sup>-32<sup>a</sup> settimana di gestazione.<sup>5,6</sup> Questo decremento sembra essere dovuto all'invecchiamento placentare e/o all'anomala inserzione del cordone ombelicale. Nonostante il peso dei gemelli risulti solitamente inferiore rispetto a quello dei feti singoli, dovrebbe comunque rientrare nel range di normalità previsto dalle curve di crescita relative alle gravidanze singole. Infatti l'utilizzo di queste tabelle sembra rappresentare il metodo più corretto per predire l'outcome alla nascita.<sup>9</sup>

Uno studio riguardante 1.062 gemelli bicoriali, 354 gemelli monooriali e 59.873 feti singoli ha dimostrato che i gemelli monooriali affetti da ritardo di crescita hanno un rischio di morte fetale superiore rispetto ai feti singoli di pari peso ed età gestazionale. Al contrario la prognosi per i gemelli bicoriali non si discosta significativamente da quella per i feti singoli.<sup>9</sup>

#### Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale rappresenta l'alterazione metabolica più frequente in gravidanza con un'incidenza superiore al 5% nelle gestazioni con feto unico. Per quanto riguarda invece le gravidanze multiple l'incidenza sembra essere maggiore,<sup>10-12</sup> ma non esistono dati conclusivi in merito.

## Ipertensione in gravidanza

L'ipertensione gravidica è associata a un alto rischio di morbosità e mortalità perinatale imputabile soprattutto all'evenienza di grave prematurità quando la severità delle condizioni cliniche materne impone un tempestivo espletamento del parto.

L'incidenza delle sindromi ipertensive specifiche della gravidanza risulta essere più che raddoppiata nelle gravidanze gemellari (13%) rispetto a quelle singole (5-6%), inoltre sia forme severe ad insorgenza precoce che la sindrome HELLP sembrano presentarsi più frequentemente nelle gestazioni multiple.<sup>13</sup>

La diagnosi e il management dell'ipertensione gestazionale e della pre-eclampsia non sono condizionate dal numero dei feti,<sup>14</sup> risultando pertanto sovrapponibili ai criteri previsti per le gravidanze singole.

## Rottura prematura delle membrane

La rottura prematura delle membrane (preterm Prelabor Rupture Of Membranes, pPROM) complica dal 2 al 4% delle gravidanze singole e dal 7 al 10% di quelle gemellari, ed è responsabile del 30-40% dei parti pretermine e del 10% dei casi di morte perinatale.<sup>15</sup> In uno studio retrospettivo che analizzava gravidanze in epoca gestazionale compresa tra la 19<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana, la pPROM complicava il 7,4% delle gravidanze multiple rispetto al 3,7% delle gestazioni con feto unico.<sup>16</sup>

La gravidanza gemellare è tra i più importanti fattori di rischio per pPROM; altri fattori di rischio maggiori sono pregressa pPROM, sanguinamenti vaginali idiopatici, distacco di placenta, insufficienza cervicale, infezioni vaginali e intrauterine, polidramnios o procedure invasive di diagnosi prenatale.

Nelle gravidanze gemellari la rottura prematura delle membrane si verifica solitamente nel sacco più caudale, ma può riguardare anche il feto non esposto, soprattutto in caso di amniocentesi o altre procedure invasive; la reale incidenza di quest'ultima evenienza non è però conosciuta.

Il sospetto clinico di rottura prematura delle membrane può essere confermato tramite l'esame delle secrezioni vaginali e la valutazione ecografica della quantità di liquido amniotico (AFI).

La diagnosi può presentare maggiori difficoltà se la pPROM interessa il feto non esposto a causa dell'intermittenza e della ridotta quantità dello scolo vaginale di liquido.

Una complicanza rara, ma specifica delle gestazioni gemellari monocoriali biamniotiche, è rappresentata dalla *rottura del setto di separazione dei sacchi amniotici*; di conseguenza si avrà una gravidanza monoamniotica con il rischio di sviluppare le complicanze che la caratterizzano. Solitamente il meccanismo patogenetico alla base della rottura della membrana divisoria è riconducibile a procedure invasive come, ad esempio, l'amniocentesi, ma in alcuni casi non è possibile individuare con esattezza un fattore determinante; anche difetti dello sviluppo o processi infettivi possono infatti causarne la rottura.<sup>17</sup> Queste gravidanze sono spesso complicate da parto pretermine, che si verifica in media a 29 settimane di gestazione e presentano un aumentato rischio di morte perinatale (44%).<sup>17</sup>

La fase di latenza, ossia il periodo intercorrente tra la rottura delle membrane e l'espletamento del parto, sembra essere significativamente più breve per le gravidanze gemellari rispetto a quello riferito alle gestazioni con feto unico;<sup>18</sup> alcuni autori hanno però sottolineato come tale differenza non sussista quando la pPROM si verifica prima della 30<sup>a</sup> settimana di gestazione.<sup>19</sup> Nonostante un periodo di latenza sensibilmente diminuito, l'outcome neonatale dei feti nati da gravidanza multipla non sembra differire da quello dei nati da gravidanza con feto unico.<sup>18</sup>

Sia le gravidanze singole che quelle gemellari vanno incontro a un aumentato ma non dissimile rischio di corionamniosite, prollasso del funicolo e distacco di placenta.<sup>16</sup>

I tassi di morbosità/mortalità perinatale in caso di pPROM aumentano di 3-4 volte indipendentemente dalla condizione di gemellarità.<sup>18 19</sup> Le complicanze neonatali (sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e sepsi) sono imputabili soprattutto alla precocità dell'epoca gestazionale al momento del parto.

Importanti differenze nella morbosità neonatale sono riscontrabili tra il feto caudale e quello non esposto.<sup>16</sup> Per quest'ultimo è, ad esempio, aumentato il rischio di sindrome da distress respiratorio (20,9% vs. 7,1%) rispetto al feto posto in posizione caudale<sup>16</sup> e l'indice Apgar è solitamente più basso. In caso di rottura prematura delle membrane del feto posizionato caudalmente non ci sono differenze statisticamente significative tra i due feti per ciò che riguarda l'insorgenza di complicanze di origine infettiva.<sup>16</sup>

Nel management della pPROM nelle gravidanze gemellari va valutato attentamente il bilancio rischi/benefici tra una eventuale nascita estremamente prematura e i rischi connessi a una prolungata permanenza in utero, relativi soprattutto alla probabilità di sviluppo di complicanze infettive e alterazioni imputabili alla scarsità di liquido amniotico. È di fondamentale importanza l'epoca gestazionale in cui si verifica la rottura delle membrane (ipoplasia polmonare, deformità scheletriche, compressione cordonale).

Il management della pPROM delle gravidanze gemellari non differisce in maniera sostanziale da quelle singole. Tra gli interventi terapeutici da mettere in atto vi è la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro<sup>20 21</sup> farmaci tocolitici e steroidi per la maturazione polmonare dei feti.

### Parto pretermine

Il parto pretermine ha un'incidenza globale pari al 7-12% delle gravidanze ed è responsabile di più dell'85% dei casi di morbosità/mortalità perinatale.<sup>22-24</sup> Nelle gravidanze gemellari invece il parto viene espletato prima della 37ª settimana fino al 57% dei casi e sembra che le coppie di gemelli formate da due feti di sesso maschile presentino il rischio più elevato di parto pretermine.<sup>25</sup>

Il parto pretermine risulta essere la più importante condizione associata all'aumento di morbosità/mortalità perinatale rilevato nelle gestazioni multiple.<sup>24</sup> In media, le gravidanze con uno, due o tre feti hanno una durata media di 39, 35 e 32 settimane rispettivamente,<sup>26</sup> e questo è il parametro più importante da considerare per ciò che riguarda l'outcome neonatale. Numerosi studi hanno dimostrato come l'outcome neonatale di feti nati da gravidanze singole o multiple, a parità di epoca gestazionale, non presenti sostanziali differenze.<sup>27 28</sup>

Dal punto di vista eziologico il parto pretermine può essere ricondotto fondamentalmente a tre diversi fattori: insorgenza di travaglio spontaneo (54% dei casi in gravidanze gemellari), rottura prematura delle membrane (22%) e parto pretermine su indicazione medica. Quest'ultima evenienza si verifica nel 23% dei casi ed è riconducibile a patologie materne (tra cui le più importanti sono senz'altro le sindromi ipertensive) o a sofferenza fetale (nell'accezione più ampia del termine).<sup>29</sup>

L'identificazione di gravidanze a rischio di parto pretermine in fasi ancora asintomatiche resta un obiettivo fondamentale della pratica ostetrica, nella misura in cui consente l'adozione di quelle soluzioni preventive e terapeutiche di comprovata efficacia sulla durata della gestazione e sul miglioramento dell'outcome neonatale.

Nelle gravidanze singole i parametri maggiormente considerati sono il dosaggio dei livelli di fibronectina fetale nel fluido cervico-vaginale e la valutazione delle alterazioni dinamiche del collo uterino. Il dosaggio della fibronectina fetale non rivela la stessa validità nelle gestazioni multiple, per cui non risulta consigliabile il suo impiego nella pratica clinica.<sup>30</sup>

Nello stesso studio prospettico multicentrico condotto da Gibson<sup>30</sup> viene fornita un'ulteriore conferma alla validità della lunghezza cervicale ecograficamente determinata come fattore predittivo di parto pretermine nelle gravidanze gemellari. In particolare vengono indicati come cut-off utili valori di lunghezza cervicale minori o pari a 25 mm e 22 mm per età gestazionali di 18 e 25 settimane rispettivamente.

Per Sperling et al., autori di un'analisi prospettica multicentrica, un valore di lunghezza cervicale pari a 25 mm a 23 settimane di gestazione sarebbe un cut-off sufficiente a discriminare tra le gravidanze gemellari quelle a maggior rischio di parto pretermine. Questo tipo di esame ecografico non può comunque essere utilizzato come unico indicatore su cui basare le scelte terapeutiche. Ciononostante, essere a conoscenza del rischio esistente rappresenta comunque un'opportunità preziosa per il curante.

Le opzioni terapeutiche per il parto pretermine nelle gravidanze gemellari sono assimilabili a quelle utilizzate per le gestazioni con feto unico. Sono rappresentate quindi soprattutto dalla somministrazione, in assenza di controindicazioni cliniche, di farmaci tocolitici<sup>31</sup> con l'obiettivo di ottenere un lasso di tempo utile alla somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale.

*Le più comuni cause di morbosità/mortalità perinatale si presentano con un'incidenza sicuramente maggiore nelle gravidanze gemellari, ma i principi diagnostici ed il management clinico di tali condizioni non differiscono in modo sostanziale da quelli delle gravidanze singole. È una condizione peculiare delle gravidanze multiple che tali complicanze possano però interessare un solo feto: in tal caso le problematiche diagnostiche e di gestione clinica, qui di seguito descritte, possono risultare particolarmente complesse.*

#### Accrescimento fetale discordante

Come il ritardo di crescita, anche la discordanza ponderale patologica (diagnosticata quando la stima del peso fetale di un gemello supera quella dell'altro di più del 20%) è associata a un aumentato rischio di morte fetale e a un rischio di morbosità e mortalità perinatale sei volte superiore.<sup>32-36</sup>

Tale condizione riguarda il 5-15% delle gravidanze con due feti e il 30% di quelle trigemellari.<sup>34</sup> Tra i fattori di rischio più significativi per la crescita fetale discordante si annoverano la placenta monooriale, la pre-eclampsia e le emorragie del II e III trimestre.<sup>36</sup> Questa condizione rappresenta inoltre un'importante indicatore per lo sviluppo di FGR. Infatti in circa i due terzi delle gravidanze con crescita fetale discordante il feto più piccolo avrà un peso alla nascita inferiore al 10° percentile, con immaginabile impatto su morbosità e mortalità perinatale. Secondo i più recenti dati di letteratura, il tasso di mortalità neonatale in caso di gemello più piccolo con peso < 10° percentile risulta pari a 29/1.000 nati vivi contro 11/1.000 nati vivi per peso alla nascita > 10° percentile.<sup>33</sup>

#### Anomalie fetali discordanti

Il rischio di anomalie cromosomiche e malformazioni nei gemelli monozigoti è assimilabile a quello riguardante i feti singoli. Nelle gestazioni dizigotiche invece, questo rischio aumenta all'aumentare del numero dei feti in quanto ogni gemello presenta un proprio specifico tasso di rischio.

La diagnosi può risultare non agevole sia con gli ultrasuoni che con il ricorso a procedure più invasive di diagnosi prenatale.

La presenza di anomalie fetali può incrementare il rischio di aborto/morte intrauterina e di parto pretermine.

I genitori devono essere accuratamente informati circa la possibilità che le anomalie fetali riguardanti un solo feto possano influenzare l'andamento e la prognosi della gravidanza in toto. In base alle leggi vigenti e all'epoca gestazionale in cui viene diagnosticata l'anomalia fetale va prospettata ai genitori la possibilità di interrompere completamente la gravidanza, mantenere una condotta ostetrica di attesa o effettuare un aborto/feticidio selettivo.

#### Morte intrauterina di un solo feto

L'utilizzo sempre più frequente degli esami ultrasonografici in epoche gestazionali precoci ha dimostrato come le gestazioni multiple rappresentano più del 12% del totale, ma tra quelle diagnosticate nel primo trimestre di gestazione solo il 50% circa giunge a termine (o a epoche gestazionali compatibili con la vitalità fetale) come tale. È possibile infatti che si verifichi l'interruzione completa della gestazione o l'aborto/morte intrauterina di un solo feto. La perdita di un feto nel II o III trimestre si verifica nel 2-5% delle gravidanze gemellari.<sup>37,38</sup> Meno frequente è la perdita di entrambi i feti.<sup>39</sup> Il rischio di morte intrauterina è comunque più elevato nei feti malformati, nelle gravidanze monocoriali rispetto a quelle bicoriali (tre-quattro volte superiore)<sup>38</sup> e nelle gravidanze di ordine superiore a due (15-17% in caso di tre feti).<sup>40,41</sup>

Nei casi in cui la morte di un feto si verifichi in un'epoca gestazionale precoce (primo trimestre) la gravidanza solitamente prosegue senza ripercussioni sul feto sopravvissuto.<sup>42</sup> Al contrario la morte intrauterina di un feto nel II o III trimestre implica numerose complicanze e un rischio di outcome avverso per il feto sopravvissuto. Il rischio maggiore è rappresentato dal verificarsi del parto pretermine, con le numerose e gravi complicazioni che la prematurità comporta. Tra il 50 e l'80% dei feti sopravvissuti va incontro a nascita pretermine e per l'86% di questi casi la causa è riconducibile all'insorgenza spontanea di travaglio di parto.<sup>37,42</sup>

Per quanto riguarda i gemelli monocoriali sussiste un ulteriore rischio di danno multior-gano a carico del feto ancora in vita. Diversi studi hanno documentato lesioni di origine ischemica a carico, soprattutto, del sistema nervoso.<sup>43,44</sup> Alterazioni neurologiche (soprattutto forme di encefalomalacia multicistica) possono interessare più del 20% di questi feti.<sup>43</sup> Si tratta di una patologia che riguarda le zone di parenchima irrorate dalle arterie cerebrali anteriore e media in cui si sviluppano lesioni cistiche multiple a carico della sostanza bianca. Secondo la teoria più accreditata, i danni neurologici fetali sarebbero da ricondurre alle transitorie ma importanti variazioni emodinamiche che il feto sopravvissuto subisce contestualmente alla morte del gemello, a causa delle variazioni di flusso dovute all'interruzione della circolazione sanguigna del feto non più in vita.<sup>45-48</sup>

In questa situazione l'immediato espletamento del parto non risulta essere protettivo rispetto alle sequele neurologiche a carico del feto sopravvissuto, in quanto la riduzione del flusso di sangue e ossigeno avviene di fatto contemporaneamente alla morte dell'altro feto. Una condotta clinica interventistica potrebbe inoltre aggravare ulteriormente la prognosi neonatale aumentando il rischio di complicanze legate alla prematurità.

Nel caso invece di morte di un solo feto in una gravidanza bicoriale il feto sopravvissuto sembra essere protetto dalle complicanze neurologiche appena citate grazie alla presenza di un sistema vascolare indipendente. Per questi feti resta però l'aumentato rischio di morbosità/mortalità perinatale imputabile al non trascurabile rischio di prematurità.<sup>48</sup> La condotta clinica da seguire in caso di morte intrauterina di un solo feto non è univoca, ma dipende da numerose variabili, quali la corialità, l'epoca gestazionale, la maturazione polmonare del feto sopravvissuto e le possibili complicanze sia fetali che materne.

In caso di gravidanza bicoriale è consigliabile attendere le 37 settimane di gestazione prima di procedere con l'espletamento del parto; è comunque necessario stimolare la maturazione polmonare (con l'eventuale somministrazione di corticosteroidi se l'EG è compresa tra le 24 e le 34 settimane) e adottare un regime di stretta sorveglianza del benessere fetale.

Se si tratta, invece, di una gravidanza monocoriale la gestione diventa sensibilmente più complessa per i motivi precedentemente esposti. Le lesioni ischemiche non sono infatti prevenibili né diagnosticabili con sicurezza e ciò comporta una serie di conseguenze sia per quanto riguarda la condotta ostetrica che dal punto di vista etico. In questi casi infatti un counselling adeguato ed esaustivo è un compito imprescindibile del medico ostetrico. Come già anticipato non è utile al fine della prognosi neonatale l'espletamento del parto in epoca precoce. La gestione della gravidanza è dunque simile a quella illustrata per le gestazioni bicoriali, tenendo però conto che neanche un serrata sorveglianza del feto può garantire l'assenza di danni e il pieno benessere alla nascita.

La morte intrauterina di un solo feto non rappresenta una controindicazione all'espletamento del parto per via vaginale, dunque il ricorso al taglio cesareo è riservato solo alle comuni indicazioni ostetriche.<sup>48</sup>

#### Parto pretermine di un solo feto

Condizione rara in cui si verifica la nascita pretermine di uno dei feti non immediatamente seguita da quella dell'altro. In alcuni casi selezionati è teoricamente possibile il tentativo di porre in atto soluzioni terapeutiche onde ritardare il più possibile la nascita del feto ritenuto.

I dati presenti in letteratura circa l'outcome dei feti ritenuti sono scarsi, discordanti e forse anche di ridotta validità dati i recenti progressi nelle potenzialità di assistenza delle unità di terapia intensiva neonatale.

Uno studio retrospettivo è stato condotto negli Stati Uniti su una popolazione di 200 casi di gravidanze gemellari (dati del National Center for Health Statistics del CDC relativi al periodo 1995-1998) con parto ritardato del secondo gemello rispetto al primo nato tra 17 e 29 settimane di gestazione.<sup>49</sup> Ne è emerso un significativo miglioramento della sopravvivenza del secondo nato quando l'intervallo superava i due giorni (56% di sopravvivenza a un anno contro il 24% di gemelli nati prima di 48 ore dal parto del primogenito), probabilmente un tempo sufficiente per poter osservare gli effetti benefici degli steroidi sulla maturità polmonare.

Ciononostante la conoscenza di tale risultato ha un'utilità relativa, trattandosi di uno studio retrospettivo da cui non è possibile desumere notizia alcuna circa le strategie terapeutiche utilizzate nella gestione del periodo di latenza.

In ogni caso è chiaro che il tentativo di ritardare la nascita del feto ritenuto è ammissibile solo quando sia stata esclusa con sufficiente sicurezza qualsiasi complicanza materna o fetale tale da rappresentare un'indicazione al parto immediato.

Una condizione non favorevole è l'età gestazionale superiore a 28 settimane, termine oltre il quale il rischio di complicanze supera i possibili benefici.

È chiaro inoltre come la monocorialità sia un fattore proibitivo dato il pericolo di danni neurologici al secondo feto in caso di ischemia da ipotensione al momento del parto. Ancora la ritenzione in utero del feto morto può porre seri rischi di corionamniosite.

Distacco di placenta, pPROM (peraltro controverso), dilatazione cervicale avanzata e monitoraggio fetale non rassicurante rappresentano altre situazioni in cui la decisione di ritardare il parto sarebbe quanto meno azzardata.

Laddove tutte le condizioni di cui sopra siano state ragionevolmente escluse, si può procedere al trattamento della paziente, ovviamente in regime di ricovero.

Pur in assenza di un'univoca strategia di gestione, è comunque raccomandabile la somministrazione di un ciclo di steroidi in profilassi per favorire la maturità polmonare non appena siano state raggiunte le 24 settimane di gestazione.

Sarebbe opportuno il prelievo di campioni per l'esame colturale cervicovaginale, seguito da un breve ciclo di tocolisi e terapia antibiotica ad ampio spettro.

Più discusso è il ruolo del cerchiaggio cervicale, che se per alcuni è strettamente necessario per conferire maggiore stabilità alla cervice, per altri rappresenterebbe un fattore di rischio per infezioni e per l'insuccesso del travaglio di parto.

Una revisione della letteratura in merito ha in realtà evidenziato come il posizionamento del cerchiaggio dopo il parto del primo gemello incrementi in modo significativo il periodo di latenza (una media di 25 giorni contro 8) senza aumentare il pericolo infettivo.<sup>50</sup>

I risultati migliori si otterrebbero confezionando il cerchiaggio entro due ore dalla nascita del primo feto.<sup>51</sup>

A prescindere dalla tecnica utilizzata e dai tempi dell'intervento, è di cruciale importanza l'attenta e precedente esclusione di controindicazioni assolute quali la presenza di infezioni, distacchi placentari e, ovviamente, contrazioni in atto.

In tutti i casi in cui l'orientamento sia quello di ritardare la nascita del secondo feto, è importante che i genitori abbiano un ruolo attivo e partecipi nel processo decisionale e siano per questo adeguatamente informati sia dei benefici che dei rischi che da tale condotta possono derivare.

Devono essere infatti consapevoli degli enormi progressi, in termini di maturità fetale, che possono ottenersi anche in un modesto intervallo di tempo ad un'età gestazionale critica, rispetto all'eventualità di partorire un neonato con scarsa o nulla aspettativa di vita.

Nello stesso tempo però devono essere a conoscenza del rischio che, nonostante ogni sforzo terapeutico, il parto avvenga comunque in un'epoca di prematurità estrema e quanto questo possa incidere sulla morbidità e mortalità neonatale, nonché sulla qualità di vita futura del bambino.

Si tratta dunque di una scelta coraggiosa e necessariamente ponderata sulla base delle condizioni fisiche della madre, del feto e, non da ultimo, sul desiderio dei genitori.

*Sono qui di seguito riportate le complicanze specifiche delle gestazioni monocoriali: sindrome da trasfusione feto-fetale, twin reversed arterial perfusion syndrome, monoamnioticità e presenza di feti congiunti.*

#### Sindrome da trasfusione feto-fetale

Nei gemelli monocoriali, a differenza di quelli bicoriali, vi è una condivisione della circolazione sanguigna placentare. Ciò è dovuto alla quasi costante presenza, nella placenta monocoriale, di anastomosi arterio-arteriose, arterio-venose e veno-venose superficiali (situate nell'interstizio tra amnios e corion) e profonde (intraparenchimali).

Nella maggior parte delle gravidanze la cosiddetta circolazione interfetale, quella cioè che mette in comunicazione i territori vascolari dei due feti, dà luogo a un equilibrio emodinamico. Le anastomosi artero-venose placentari, infatti, realizzano un flusso ematico unidirezionale con trasfusione interfetale.

L'assenza o lo scarso numero di comunicazioni vascolari compensatorie placentari bidirezionali, artero-arteriose e veno-venose, superficiali e profonde, determina lo sbilanciamento del flusso ematico interfetale con squilibrio emodinamico e comparsa della sindrome da trasfusione feto-fetale<sup>52</sup> (TTTS, twin to twin transfusional syndrome).

L'esatta incidenza della condizione è difficile da stabilire ma dati recenti indicano che la TTTS colpisce approssimativamente il 15% delle gravidanze gemellari monocoriali.<sup>53 54</sup>

La probabilità che si sviluppi questa sindrome diminuisce all'aumentare del numero delle anastomosi placentari.<sup>52</sup> Lo squilibrio emodinamico, infatti, s'instaura solo quando il sangue che attraversa lo shunt artero-venoso non può ritornare dal feto trasfuso a quello donatore. Il gemello donatore diventa progressivamente anemico, ipoteso e ipovolemico. S'instaura oligoidramnios e ritardo di crescita. Contemporaneamente, il gemello ricevente diventa policitemico, iperteso e ipervolemico con polidramnios severo.

La TTTS può instaurarsi in forma acuta o cronica e in diverse epoche gestazionali.

In caso di esordio acuto durante il I trimestre di gestazione si andrà incontro al fenomeno del *vanishing twin*.<sup>55</sup>

Per quanto riguarda invece il II e il III trimestre (il periodo che intercorre tra le 16 e le 25 settimane di gravidanza è quello in cui questa sindrome si instaura più frequentemente), la forma acuta di TTTS può portare a morte di uno o di entrambi i feti oppure, nelle forme meno gravi, esitare nella sola crescita discordante dei gemelli.

Talvolta il rapido passaggio di sangue tra i due feti può manifestarsi al momento del parto provocando la morte di entrambi i feti nei casi più gravi, oppure dando luogo a un neonato ipovolemico e anemico e un altro ipervolemico e poliglobulico, seppur di peso e lunghezza simili.

Nella forma cronica di TTTS la trasfusione di sangue da un feto all'altro si verifica in un arco temporale esteso nel corso della gravidanza. Il gemello donatore appare ipovolemico e anemico, presenta ritardo di crescita di variabile entità e oligoidramnios. Nei casi più gravi il gemello donatore può morire in utero e presentarsi alla nascita come un feto papiraceo. L'oligoidramnios può diventare così grave che il gemello donatore viene schiacciato contro la parete uterina, alla quale sembra aderire. Il setto interamniotico non è più visibile e si configura il quadro ecografico dello *stuck twin*. Il riscontro di uno *stuck twin* non è patognomonico di TTTS. Questa condizione può verificarsi anche a causa di anomalie anatomiche fetali, infezioni intrauterine, anomalie cromosomiche o rottura prematura delle membrane. Il gemello trasfuso è ipervolemico, presenta biometria normale o aumentata e può sviluppare ipertrofia cardiaca e scompenso cardiaco congestizio. L'aumentata produzione fetale di urina determina la comparsa di polidramnios. All'origine del polidramnios è l'assorbimento passivo di fluidi da parte del feto ricevente, come conseguenza dell'aumentata pressione colloidale-osmotica. Il polidramnios, rapidamente ingravescente, è responsabile dell'insorgenza del travaglio pretermine.

La diagnosi di sindrome da trasfusione feto-fetale viene posta per lo più tramite indagini ultrasonografiche. Reperti ecografici fondamentali sono:

- gemellarità monocoriale biamniotica;
- disparità biometrica tra gemelli (la misura della circonferenza addominale dei due feti deve differire almeno del 20%);
- disparità biometrica dei sacchi amniotici;
- disparità biometrica (diametro) dei cordoni ombelicali;
- idrope del gemello ricevente;
- visceromegalia del gemello ricevente;
- polidramnios del gemello ricevente.

Per quanto riguarda il ruolo della flussimetria Doppler nella diagnosi e nel management della TTTS, studi recenti hanno dimostrato che i gemelli affetti da TTTS presentano differenze significative dell'indice di resistenza delle arterie ombelicali.

Altri studi hanno dimostrato che solo nei gemelli con crescita discordante causata da TTTS esistono differenze elevate nell'indice di pulsatilità delle arterie ombelicali e che tali differenze possono essere identificate prima che si sviluppino idrope nel gemello ricevente.<sup>56-58</sup>

La flussimetria è stata inoltre impiegata per studiare le modificazioni emodinamiche che si verificano nel feto donatore e nel feto trasfuso. È stato dimostrato che, mentre nel ritardo di crescita causato da insufficienza placentare le modificazioni emodinamiche si verificano precocemente, in corso di TTTS le modificazioni emodinamiche sono spesso tardive.<sup>52</sup> L'utilizzo del color Doppler è stato proposto per identificare le diverse tipologie di anastomosi placentari.

La prognosi della sindrome a esordio precoce,<sup>59,60</sup> non trattata o con *stuck twin*, risulta spesso avversa, con mortalità perinatale superiore al 70%. Questo tasso così elevato è per lo più dovuto al verificarsi di un parto pretermine favorito dal polidramnios e quindi alle complicanze che la prematurità comporta, eventualmente aggravate dall'idrope del feto ricevente e dal FGR del donatore.

Più frequentemente è il feto donatore ad andare incontro a morte intrauterina, ma anche il feto ricevente è ad alto rischio di scompenso cardiaco nonché di ipovolemia acuta in caso di morte del donatore.

Il meccanismo eziopatogenetico delle lesioni cerebrali, cardiache e renali del feto superstite sembra essere legato all'improvvisa ipotensione che si verifica al momento della morte dell'altro gemello, secondaria alla caduta pressoria nel circolo del feto morto e al successivo, rapido passaggio di sangue dal feto vivo al feto morto, secondo il gradiente pressorio instauratosi.<sup>46</sup>

Diverse opzioni terapeutiche sono state proposte in relazione all'età gestazionale nel corso della quale la condizione si manifesta.

Una condotta di attesa e/o l'esclusivo utilizzo di terapia medica non danno risultati accettabili per l'altissima percentuale di perdite fetali che presentano.

Tra le possibili procedure invasive una delle tecniche più utilizzate è l'amnioriduzione,<sup>58,61</sup> un trattamento sintomatico che prolunga la gravidanza complicata da TTTS diminuendo la sovradistensione uterina e il rischio di travaglio pretermine. Il polidramnios, esercitando una pressione idrostatica superiore a quella venosa fetale, contribuirebbe all'aggravarsi della TTTS obliterando le anastomosi superficiali tra i circoli placentari. Pertanto, la decompressione favorirebbe il ripristinarsi di un nuovo equilibrio emodinamico attraverso anastomosi placentari «curative».

Un'altra tecnica ampiamente impiegata è la fotocoagulazione selettiva di anastomosi placentari, eseguita per via fetoscopica con tecnica laser.<sup>61</sup>

Allo stato attuale entrambe le tecniche sono gravate da specifiche complicanze e non esistono dati di letteratura che sanciscano la netta superiorità dell'una rispetto all'altra. La scelta dipende pertanto anche dall'esperienza dell'operatore e del centro. A partire dalla 30ª settimana di gestazione è preferibile programmare un taglio cesareo d'elezione.

#### Twin reversed arterial perfusion syndrome

L'acardia è una complicanza delle gravidanze gemellari monocoriali e si verifica nell'1% circa di queste.<sup>62</sup> Nonostante sia specifica della monocorialità, l'acardia è stata descritta eccezionalmente in gravidanze dizigotiche con placente fuse e inserzioni funicolari contigue.<sup>63,64</sup> Il gemello acardico manca di strutture cardiache riconoscibili e non ha connessioni vascolari dirette con la placenta. La sopravvivenza è garantita dalle anastomosi placentari che consentono la sua perfusione da parte del gemello sano; infatti anastomosi vascolari ombelicali artero-arteriose permettono al sangue di circolare secondo un gradiente pressorio che va dal feto normale a quello malformato.

Il sangue ossigenato percorre quindi le arterie ombelicali in maniera centripeta e la vena ombelicale in maniera centrifuga secondo la modalità definita «twin reversed arterial perfusion» (TRAP).<sup>62</sup>

Se le connessioni vascolari risultano insufficienti il feto acardico viene riassorbito nel corso del I trimestre.

Proprio a causa di questa particolare circolazione congiunta, il distretto craniale del feto acardico non viene perfuso con conseguente arresto della morfogenesi.

Il feto sano (detto anche «gemello pompa»), che deve provvedere anche alla circolazione del gemello malformato, va precocemente incontro a scompenso cardiaco con idrope e polidramnios.

I tassi di mortalità per queste gravidanze sono dunque elevatissimi (100% per il feto acardico, 50% per l'altro gemello).<sup>62</sup>

La diagnosi di acardia viene posta ecograficamente, e ciò può avvenire dalle 11-12 settimane di gestazione mediante sonda transvaginale. Ovviamente le caratteristiche ecografiche saranno diverse per i due feti.

Nel feto acardico non è possibile identificare il cuore; può mancare del tutto l'estremo cefalico oppure è presente solo la base cranica con anencefalia; la cute fetale è ispessita con aree simil igromatose diffuse a collo e tronco; gli arti superiori mancano quasi sempre; può presentarsi onfalocele.

Al color Doppler il flusso ematico a livello delle arterie ombelicali è invertito e nel 68% dei casi l'arteria ombelicale risulta essere singola.<sup>65</sup>

L'altro gemello, invece, può presentare segni ultrasonografici di idrope con epatosplenomegalia, idrotorace, versamento pericardico ed edema sottocutaneo. Può essere presente cardiomegalia con ingrandimento dell'atrio destro.

Tutte le opzioni terapeutiche riguardano il «feto pompa» in quanto l'acardia è una condizione incompatibile con la vita.

Per quanto riguarda la terapia medica va annoverata la somministrazione di indometacina<sup>66</sup> utile per ridurre il polidramnios mediante dose giornaliera di 50 mg.

Tra le procedure invasive si ricordano l'amnioriduzione e il parto selettivo del feto acardico, ma l'interruzione della circolazione congiunta mediante clampaggio perfetoscopico del cordone ombelicale o l'introduzione di un coil trombogeno nelle arterie ombelicali del feto acardico sembrano essere le prospettive terapeutiche più promettenti.<sup>67</sup> È consigliabile programmare un taglio cesareo a partire dalle 28-30 settimane di gestazione.

### Gemelli monoamniotici

La presenza di un unico amnios si realizza quando la blastocisti si separa tra l'8° e il 13° giorno dopo il concepimento, quindi successivamente alla formazione del piatto coriale e del sacco amniotico. Dalla letteratura emerge un'incidenza pari a circa l'1% di tutte le gravidanze gemellari monozigotiche, con una predominanza di feti di sesso femminile. I gemelli monoamniotici sono suscettibili di un aumentato rischio di morte intrauterina dovuta al maggior rischio di compressione dei cordoni ombelicali, ovviamente in aggiunta alle altre complicanze tipiche delle gestazioni monocoriali.

Una corretta e precoce diagnosi risulta fondamentale ai fini di un adeguato management.

I criteri da soddisfare per confermare la monoamnioticità tramite indagini ultrasonografiche sono:<sup>68 69</sup>

- presenza di una sola placenta;
- sesso fetale concordante;
- assenza di membrana amniotica divisoria;
- adeguata quantità di liquido amniotico circondante ciascun feto;
- adeguata motilità di ciascun feto all'interno della cavità uterina.

Teoricamente una corretta diagnosi dovrebbe essere sempre possibile durante il I trimestre, mentre sembra diventare più difficile con l'avanzare dell'epoca gestazionale.

Possono aiutare nella diagnosi ecografica precoce la visualizzazione di un unico sacco vitellino in quanto questa struttura viene solitamente osservata precedentemente rispetto alla membrana amniotica divisoria.<sup>70-71</sup> Anche il riscontro di attorcigliamento dei cordoni ombelicali tramite color Doppler ed ecografia tridimensionale può essere utile nel confermare la diagnosi.

In letteratura è riportato un tasso di natimortalità per queste gravidanze compreso tra il 30 e il 70%, ma recenti studi retrospettivi sembrano indicare un miglioramento per ciò che riguarda l'outcome neonatale.<sup>72-74</sup>

Il più importante fattore di rischio per quanto riguarda la morbosità/mortalità dei feti monoamniotici è sicuramente rappresentato dall'attorcigliamento dei cordoni ombelicali e dai fenomeni di compressivi ed occlusivi che ne derivano.

Non esistono in letteratura precise raccomandazioni sulla condotta ostetrica da seguire, tuttavia per monitorare la possibile compressione a carico del funicolo ombelicale si consiglia l'utilizzo del profilo biofisico fetale e dell'ultrasonografia Doppler in aggiunta al non stress test (NST) eseguito serialmente.<sup>73</sup>

In base a studi condotti da Abuhamad et al.,<sup>75</sup> il riscontro dell'incisura protodiastolica (NOTCH) dell'arteria ombelicale farebbe pensare a un'aumentata resistenza al flusso dovuta alla compressione del lume vasale, e una severa costrizione comporterebbe quindi un'importante riduzione del flusso diastolico. Nonostante siano necessari ulteriori studi in merito, gli autori suggeriscono l'importanza del monitoraggio flussimetrico dell'arteria ombelicale al fine di un più corretto management.

Non esiste un consenso univoco riguardo l'epoca di espletamento del parto, ma numerose evidenze portano a ritenere la 32<sup>a</sup> settimana di gestazione come il momento più appropriato<sup>69-72</sup> (previa somministrazione di corticosteroidi).

Esiste infatti un significativo aumento di rischio di natimortalità correlato al procedere della gravidanza. Le statistiche riportano un tasso di mortalità intrauterina pari al 5,8% nell'intervallo di tempo compreso tra le 30 e le 32 settimane di gestazione, 11% tra la 33<sup>a</sup> e la 35<sup>a</sup> e 21,9% tra la 36<sup>a</sup> e la 38<sup>a</sup> settimana.<sup>76</sup>

Anche per quanto riguarda la modalità di espletamento del parto non esistono precise indicazioni, anche se il taglio cesareo d'elezione sembra essere il modo più sicuro al fine di evitare ulteriori complicazioni soprattutto a carico del secondo gemello.<sup>69</sup>

### Gemelli congiunti

Si tratta di una complicità estremamente rara che riguarda esclusivamente i gemelli monocoriali-monoamniotici; è dovuta a un'incompleta divisione dell'embrione tra il 13° e il 15° giorno dopo il concepimento, successivamente quindi alla differenziazione del corion e dell'amnios. Le gravidanze monocoriali-monoamniotiche rappresentano meno dell'1% di tutte le gravidanze monozigotiche e tra queste l'incidenza di gemelli congiunti è pari a 1/50.000-

1/100.000 nascite.<sup>74</sup> I gemelli congiunti di sesso femminile sono 3 volte più frequenti rispetto a quelli di sesso maschile.

I gemelli congiunti vengono classificati in base alla sede corporea di unione:

- Unioni ventrali (87%):<sup>78</sup>
  - Cephalopagus (11%);
  - Thoracopagus (19%);
  - Omphalopagus (18%);
  - Ischiopagus (11%);
  - Parapagus (28%).
- Unioni dorsali (13%):<sup>78</sup>
  - Craniopagus (5%);
  - Rachipagus (2%);
  - Pygopagus (6%).

La diagnosi di gemelli congiunti può essere effettuata durante il I trimestre di gestazione mediante esame ecografico. Anche se con le dovute cautele, l'immagine di un polo embrionario bifido avvalora il sospetto. Durante il I e il II trimestre gli ultrasuoni possono mostrare l'impossibilità di ottenere la separazione dei due feti, l'assenza di una membrana divisoria tra i due gemelli, la presenza di più di tre vasi all'interno del cordone ombelicale, l'inconsueta vicinanza delle estremità fetali, l'incapacità dei feti di muoversi o cambiare posizione singolarmente.<sup>79</sup>

Tra la 18ª e la 20ª settimana di gestazione è necessario eseguire in esame ecocardiografico per valutare l'estensione del coinvolgimento degli organi e per escludere malformazioni fetali associate. Ulteriori informazioni sull'anatomia fetale possono essere ottenute tramite l'utilizzo della RMN (risonanza magnetica nucleare).<sup>80</sup>

Qualora la diagnosi avvenga nei tempi prescritti dalla legge, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la gravidanza.

Fattori che influenzano la prognosi fetale sono l'estensione della sede di fusione e la presenza di ulteriori malformazioni fetali. Comunque solo raramente è possibile separare chirurgicamente due feti congiunti a livello cerebrale o cardiaco.<sup>77</sup>

Più del 50% dei casi presenta un polidramnios dovuto a una circolazione fetale anomala.

---

### Elementi per l'audit clinico della gemellarità

---

#### *Indagine delle cause*

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

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

#### *Rischio di ricorrenza*

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

---

In questi casi può rendersi necessaria un'amniotomia per ridurre il rischio di rottura prematura delle membrane e di parto pretermine e per minimizzare il discomfort materno causato dalla sovradistensione della parete uterina.

Il taglio cesareo d'elezione dopo il raggiungimento di un'adeguata maturazione polmonare risulta essere la procedura più adeguata.

## *Malattie infettive\**

L'analisi del ruolo assunto dalle malattie infettive nel determinare il decesso del feto è complessa per diverse ragioni:<sup>81</sup>

- il reperto di organismi specifici nella placenta o nel feto nato morto e la positività degli esami sierologici nella madre non sono di per sé sufficienti a definire il rapporto di causalità tra infezione e decesso fetale. Infatti, gli agenti infettivi possono contaminare gli annessi durante il parto e andare a mascherare così la «vera causa» di morte fetale;
- un maggiore valore di causalità è rappresentato dal rilievo di agenti infettivi associati a quadri istologici di flogosi tessutale. Quest'ultimo processo testimonia che l'infezione è avvenuta durante la vita del feto e non rappresenta un inquinamento post-mortale;
- la morte fetale endouterina (MEF) è spesso un evento multicausale e può risultare difficile capire esattamente qual è la causa principale di morte: per esempio autopsia ed esame istologico placentare possono evidenziare sia un'infezione che un danno ipossico;
- l'infezione può essere causa di morte fetale anche se in un primo momento l'evento può non sembrare correlato all'infezione: per esempio, le morti fetali associate ad anomalie congenite causate da infezione rubeolica o a idrope non immune da Parvovirus inizialmente non sembrano correlate all'infezione;
- la natura polimicrobica della flora del tratto genitale può confondere le ricerche per altri microrganismi;
- alcuni microrganismi che sono evidentemente correlati alla morte fetale (Parvovirus, *Urea urealyticum*) sono difficili da identificare con i tradizionali metodi di indagine;
- infine, nonostante la diagnosi istologica di corionamniosite sia, nella maggior parte dei casi, correlata a infezione, talvolta anche cause non infettive possono essere implicate nella sua eziopatogenesi.

Tenuto conto delle suddette limitazioni, studi diversi<sup>82,83</sup> stimano che la quota di natimortalità dovuta a infezione vari approssimativamente fra il 2 e il 15%. Al riguardo, dobbiamo ricordare che la proporzione di morti fetali causata da infezione varia specificamente a seconda dell'epoca gestazionale.<sup>84</sup> Ad esempio lo studio canadese di Fretts<sup>83</sup> evidenzia che il 19% dei nati morti a meno di 28 settimane di e.g. è associato a infezione, mentre fra le 28 e le 36 settimane solo un 8% e fra i feti a termine solo un 2% è correlato a infezione. Questa osservazione è compatibile con la maggiore probabilità di reperto istologico di corionamniosite in parti pretermine a < 32 settimane di e.g., come dimostra lo studio di Hillier<sup>84</sup> secondo cui la probabilità di corionamniosite è dell'80% in gravidanze con peso fetale ≤ 1.000 g mentre scende a meno del 20% in gravidanze con peso fetale ≥ 2.500 g. Di conseguenza, la corionamniosite potrebbe essere responsabile analogamente non solo di parti pretermine, ma anche di nati morti con e.g. < 32 settimane.

\* Gli autori di questo paragrafo sono Francesca Ferrari e Fabio Facchinetti.

Concettualmente l'agente patogeno può causare morte fetale attraverso diverse vie.<sup>81</sup> Innanzitutto un'infezione materna può portare a malattia sistemica grave tale da indurre MEF a causa di iperpiressia, sindrome da distress respiratorio o reazioni sistemiche organiche materne, senza che gli organismi patogeni siano trasmessi alla placenta o al feto. L'aumentata mortalità fetale associata a influenza epidemica o poliomielite materna sembra dovuta a questo meccanismo.<sup>85-86</sup> Secondariamente, la placenta può essere direttamente infettata senza che vi sia diffusione del patogeno al feto. In queste situazioni il ridotto apporto sanguigno al feto può portare a morte fetale, come succede nei casi di infezione malarica.<sup>87</sup> Infine, il feto può essere direttamente infettato attraverso la placenta o le membrane e la morte risulta causata da danno ad organi vitali fetali come polmone, fegato, cuore o cervello. Esempi di questo tipo di infezione includono polmonite fetale da *E. coli*, corionamniosite da SGB e infezioni sistemiche da *Coxsackie virus A* o *B*.<sup>88-91</sup>

Se l'infezione si verifica molto precocemente durante la gravidanza il feto può non morire, ma sviluppare anomalie congenite che possono determinare, in un secondo momento, la morte fetale, come succede per l'infezione rubeolica.<sup>92</sup> Un'infezione uterina o in generale materna può precipitare in parto pretermine, associato a un maggior rischio di morte fetale.<sup>93</sup> Tra gli agenti maggiormente associati al parto pretermine vanno menzionati l'*U. urealyticum*, che comporta un'infezione delle membrane fetali, pur senza causare infezione fetale, e l'infezione urinaria da *E. coli*, così come infezioni peridontali, anche se in questo ultimo caso il meccanismo non è ancora stato chiarito.<sup>94</sup>

L'analisi dei diversi agenti associati ad un maggior rischio di natimortalità deve tener conto che i cambiamenti registrati negli ultimi anni nella struttura della popolazione, con un'ampia presenza di immigrati da altri Paesi, determinano una maggiore attenzione nei confronti di infezioni frequenti in queste etnie.

## Infezioni da spirochete e protozoi

### *Treponema pallidum*

Il *Treponema pallidum*, responsabile della sifilide, è trasmesso fra adulti principalmente per via sessuale. Negli Stati Uniti fra le donne in età fertile la prevalenza complessiva di sifilide primaria e secondaria nel 1999 era del 2,5 per 100.000, in calo rispetto al 17,3 per 100.000 del 1990. In Russia la prevalenza di sifilide è di 175 per 100.000 donne, mentre il valore è ancora maggiore in alcuni Paesi in via di sviluppo, con tassi del 10-20% (10.000-20.000 per 100.000) in alcune popolazioni africane.<sup>96-99</sup>

Le spirochete sono in grado di attraversare la placenta e infettare il feto a 14 settimane di età gestazionale, e forse anche prima, con un aumento del rischio di infezione fetale con l'aumentare dell'età gestazionale. Se il feto è infettato, circa il 40-50% muore in utero, mentre un altro 30-40% nasce vivo, ma con anomalie da sifilide congenita.<sup>100</sup> Secondo uno studio, condotto negli USA, nel 1991 si sono verificati 107,3 casi di sifilide congenita per 100.000 nati vivi; questo dato è diminuito a 13,4 casi per 100.000 nati nel 1999.<sup>100</sup>

La sifilide può essere trasmessa al feto per via transplacentare causando anomalie congenite.

La più comune causa di morte fetale sembra essere l'infezione placentare associata a ridotto apporto di sangue al feto, tuttavia anche l'infezione fetale diretta sembra giocare un importante ruolo patogenetico.

Le anomalie istopatologiche evidenziate in associazione a infezione da sifilide sono edema dei villi, villite acuta, eritroblastosi e funisiti necrotizzanti indicative di vasculopatia fetale.<sup>101</sup> Essendo la sifilide sempre più rara al giorno d'oggi nei Paesi sviluppati, essa contribuisce so-

lo in minima parte al tasso di natimortalità. Tuttavia, come già affermato precedentemente, è necessario tener conto delle popolazioni immigrate e del dato relativo, ad esempio, all'Africa meridionale, dove il 10% o più delle donne gravide è sieropositivo per *T. pallidum* e il 25% di tutte le morti fetali è dovuto a questa infezione.<sup>94-97</sup>

#### Borrelia burgdorferi

La *malattia di Lyme*, patologia sistemica causata dall'infezione da *Borrelia burgdorferi*, trasmessa tramite zecche, è stata associata a un aumentato rischio di morte fetale.<sup>102</sup> I primi casi di trasmissione perinatale sono stati descritti a metà degli anni Ottanta<sup>103-106</sup> e il primo caso di natimortalità associato a malattia di Lyme nel 1987.<sup>105</sup> Secondo quest'ultimo studio la madre ha contratto la malattia nel primo trimestre e a 34 settimane ha partorito un feto nato morto risultato positivo per *B. burgdorferi* sia all'autopsia che all'esame placentare.

Quando l'infezione è contratta nel primo trimestre e ne consegue morte fetale, le spirochete sono rilevate nel fegato fetale, nella milza, nei reni, nel lume della vena epatica e nel tessuto cerebrale. Studi sierologici su più larga scala hanno evidenziato che, tranne che in aree altamente endemiche, poche sono le morti fetali associate con la malattia di Lyme.<sup>107</sup> In zone endemiche in USA e Norvegia il tasso di sieropositività in donne gravide è  $\leq 2\%$ , mentre da uno studio effettuato in Tanzania risulta  $>30\%$ <sup>108</sup> (le conseguenze sulla gravidanza rimangono tuttavia sconosciute).

Altra infezione da spirochete associata con avventi avversi in gravidanza è la *febbre ricorrente africana* trasmessa tramite zecche. Uno studio ha rilevato un tasso di mortalità perinatale del 30% in caso di infezione materna con isolamento del patogeno nella placenta.<sup>109</sup> Il contributo di questo microrganismo al tasso complessivo di natimortalità in regioni endemiche è sconosciuto.

Anche la *leptospirosi*, altra infezione spirochetale, è stata associata a infezione transplacentare e morte fetale.<sup>110-111</sup>

Pur non essendo un'infezione spirochetale, la *tripanosomiasi*, meglio conosciuta come malattia del sonno africana, trasmessa dalla mosca tse-tse, è associata a morte fetale<sup>112</sup> e il *Tripanosoma brucei* è stato evidenziato nelle placente di feti nati morti. La frequenza con cui l'evento si verifica rimane sconosciuta.

Altra infezione tripanosomiale è la *malattia di Chagas*, causata dal *Tripanosoma cruzi*. Questa, piuttosto diffusa in Sud America, può diffondersi a feto e placenta causando idrope e morte fetale.<sup>90-113</sup>

#### Malaria

La malaria, uno dei più grandi problemi di salute pubblica a livello mondiale, è causata dall'infezione di uno dei quattro tipi di parassiti intracellulari (più spesso *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*) e viene trasmessa da diversi tipi di zanzara. Più del 40% delle nascite a livello mondiale si verifica in zone endemiche per malaria.<sup>114</sup> Essendo le donne gravide più suscettibili agli effetti della malaria rispetto ad altri adulti, la malaria è associata con un ampio spettro di eventi avversi in gravidanza fra cui soprattutto restrizione di crescita e parto pretermine.<sup>115</sup> In aree endemiche la malaria approssimativamente raddoppia il rischio materno di anemia severa/moderata, triplica il rischio di parto pretermine e probabilmente quadruplica il rischio di restrizione di crescita intrauterina.<sup>116-119</sup>

In caso di infezione malarica materna l'esito della gravidanza è direttamente associato: all'estensione della malaria placentare e, in parte, al grado di anemia materna; al tipo di agente

infettante (*P. falciparum* è il peggiore), alla parità materna e allo stato immunitario della madre. Ad esempio, in donne primigravide che vivono in regioni endemiche, la malaria placentare si verifica nel 16-63% dei casi di infezione materna,<sup>114</sup> mentre nelle plurigravide l'interessamento placentare si evidenzia nel 12-33% delle madri infette.

Istologicamente la malaria placentare è caratterizzata dalla presenza di parassiti e leucociti nello spazio intervilloso, oltre a macrofagi contenenti pigmenti.<sup>87 115</sup> Quando i parassiti infettano la placenta spesso ne deriva un'insufficienza placentare determinata sia dall'accumulo di linfociti e macrofagi a livello della membrana basale del trofoblasto, sia dall'aumentata espressione di citochine proinfiammatorie che impediscono al sangue materno di circolare attraverso la placenta.<sup>120 121</sup> Inoltre, l'infezione malarica sembra diminuire il passaggio di anticorpi attraverso la placenta, aumentando così la suscettibilità fetale a condizioni come il tetano neonatale.<sup>122</sup>

L'associazione tra malaria e morte fetale è stata poco studiata. È difficile stimare il rischio attribuibile di natimortalità associato a malaria per diversi motivi: 1) la prevalenza di malaria è elevata; 2) la malaria raramente esiste isolata da altri fattori di rischio; 3) infine l'evidenza di malaria placentare in un feto nato morto non prova l'esistenza di un nesso causale. Tuttavia Newman et al.<sup>123</sup> hanno evidenziato un rischio di natimortalità 7 volte maggiore in una popolazione etiopica infettata da malaria per la prima volta. Questo dato suggerisce che in zone endemiche dove quasi l'intera popolazione ha contratto l'infezione durante l'infanzia e ha quindi sviluppato una risposta immune, l'infezione durante la gravidanza è solo in minima parte associata con la morte fetale, mentre in donne gravide che contraggono l'infezione per la prima volta, questa è verosimilmente un'importante causa di natimortalità.

### Toxoplasmosi

Il *Toxoplasma gondii* è un parassita che normalmente trascorre il suo ciclo vitale in animali come i gatti.<sup>124 125</sup> È trasmesso agli esseri umani mediante contatto con feci animali o è ingerito mangiando carne di manzo o di maiale cruda. Quando il toxoplasma infetta umani adulti tipicamente causa una lieve malattia sistemica.<sup>126</sup>

L'infezione materna pregressa, evidenziata dalla presenza di anticorpi, indica che la donna è a rischio minimo o nullo di infezione fetale. Negli USA la sieroprevalenza nella popolazione in età riproduttiva è del 15% circa,<sup>127</sup> in Gran Bretagna il 10-18% delle donne in gravidanza è sieropositivo,<sup>128 129</sup> in Spagna il 19-29%,<sup>130</sup> in Francia e Grecia il 55%,<sup>131</sup> in Italia il 40%,<sup>132</sup> mentre in Nigeria la prevalenza di anticorpi anti-toxo è maggiore dell'80%.<sup>133</sup>

In USA e Scandinavia l'incidenza di toxoplasmosi primaria durante la gravidanza è di 0,5-2,0 per 1.000 e la prevalenza di toxoplasmosi congenita nei nati vivi è di 7,3 per 100.000 nati.<sup>127 128 134</sup> In Europa, la toxoplasmosi congenita coinvolge 1-10 nati ogni 10.000; basandosi sul dato italiano di 550.000 nascite, si attendono 55-550 casi per anno nel nostro Paese.

Se la madre contrae l'infezione durante la gravidanza, l'infezione può essere trasmessa al feto per via transplacentare.<sup>125 126</sup> La trasmissione materno-fetale dipende dal periodo in cui si verifica l'infezione materna: più tardi si contrae l'infezione materna primaria, più probabile è la trasmissione al feto. Tuttavia, più precocemente il feto contrae l'infezione, più gravi saranno le conseguenze. Infezioni precoci da *T. gondii* possono coinvolgere il cervello e portare a danno neurologico permanente, mentre la toxoplasmosi disseminata può causare morte fetale. Tuttavia casi di morte fetale attribuiti a toxoplasmosi sono generalmente sporadici e nella maggior parte dei Paesi sviluppati il contributo complessivo alla morte fetale è indubbiamente piccolo. La situazione nei Paesi in via di sviluppo può essere diversa, ad esempio in Zimbabwe i test sierologici per toxoplasmosi sono 4 volte maggiori nei nati morti rispetto ai controlli.<sup>135</sup>

## Febbre Q

La febbre Q è un'infezione da rickettsie causata da un batterio gram-negativo obbligato intracellulare, la *Coxiella burnetii*.<sup>136</sup> Negli esseri umani l'infezione è generalmente contratta per inalazione di goccioline di Flugge infette durante il contatto con cibo di carne per animali, oppure attraverso puntura di zecca o ingestione di latte infetto. In adulte non gravide il *C. burnetii* causa polmonite, meningoencefalite, epatite ed endocardite. Durante la gravidanza se il patogeno infetta la placenta può determinare aborto, morte fetale e parto pretermine.<sup>137</sup> In una recente review di casi di febbre Q verificatisi in gravidanza, gli autori evidenziano che esiti negativi della gravidanza si verificano in tutti i casi di infezione materna acuta, tra cui in due terzi dei casi si verifica morte fetale e in un terzo parto pretermine.<sup>138</sup>

I patogeni vengono generalmente isolati sia dalla placenta che dai tessuti fetali. La maggior parte della morti endouterine si verifica nel secondo trimestre e nella prima parte del terzo. Il contributo complessivo della febbre Q alla natimortalità e l'attuale distribuzione geografica dei casi rimangono tuttavia sconosciuti.

Anche la *febbre esantematica delle Montagne Rocciose* è una patologia infettiva da Rickettsie diffusa negli USA, ma non sono riportati casi di morte fetale, né di infezione endouterina associata a infezione materna.<sup>139 140</sup>

## Infezioni virali

Nonostante sia evidente che infezioni virali possano causare morte fetale, il rapporto fra i due eventi rimane poco chiaro. Molti virus infatti sono difficili da coltivare, i risultati sierologici virali positivi non provano l'esistenza di un nesso di causalità e le tecniche d'identificazione di DNA o RNA virale sono diventate solo di recente diffusamente accessibili anche se rimane ancora tecnicamente difficile eseguirle.<sup>141</sup> Detto questo, il più evidente legame causale fra qualsiasi infezione virale e la morte fetale è con il Parvovirus.<sup>142</sup>

## Parvovirus B 19

Il Parvovirus causa una comune malattia esantematica dell'infanzia, il cosiddetto eritema infettivo o megaloeritema o quinta malattia, oltre che anemia aplastica in bambini con anemia falciforme. L'infezione è stata associata a morte fetale per la prima volta nel 1984.<sup>143</sup> In seguito si è evidenziato come il Parvovirus attraversi la placenta e attacchi preferenzialmente il tessuto eritropoietico causando anemia fetale, idrope non immune e morte fetale.<sup>144-151</sup> Il virus può infettare anche il tessuto cardiaco e portare a morte fetale in conseguenza del danno miocardico. La maggior parte delle morti fetali si verifica nel secondo trimestre ed è associato ad idrope, anche se alcuni autori ritengono che il Parvovirus possa essere responsabile anche di morte fetale non idropica nel terzo trimestre.<sup>142</sup>

L'infezione pregressa stimola una risposta anticorpale protettiva nei confronti di un'eventuale infezione materna e fetale in gravidanza. Circa il 50% delle donne gravide in USA ha avuto una pregressa infezione, ha anticorpi circolanti ed è dunque immunizzato. Del 50% di donne non immunizzate, con esposizione continua, circa il 25% contrae la malattia e di queste il 30% trasmetterà il virus al feto. Dei feti infetti solo il 10% sviluppa idrope o altre manifestazioni di infezione fetale.

Risulta difficile stabilire con certezza la quota di morti fetali attribuibile all'infezione. Secondo diversi autori il rischio di morte endouterina associato a infezione materna sarebbe basso;<sup>139-146</sup> complessivamente negli USA sembra che il Parvovirus sia responsabile di circa l'1% dei casi di MEF. In uno studio svedese, che oltre agli esami sierologici e culturali ha previsto l'ef-

fettuazione della PCR (Polimerase Chain Reaction) per la ricerca di DNA virale, l'infezione da Parvovirus risulta responsabile del 15% delle morti fetali;<sup>145</sup> un altro studio, sempre condotto in Svezia, stima un ruolo del Parvovirus nell'8% delle morti fetali.<sup>146</sup>

Sembra che il meccanismo principale causa di morte sia la predilezione del virus per il midollo osseo, con conseguenti anemia fetale e idrope. Le infezioni che determinano morte fetale sono generalmente contratte prima delle 20 settimane di età gestazionale e la morte si verifica di solito nel secondo trimestre.

### Varicella

Ciascuna delle comuni malattie esantematiche dell'infanzia (morbillo, rosolia, varicella e parotite) è stata implicata nella natimortalità in associazione a infezione materna.<sup>152 153</sup> La varicella, se non contratta in età infantile, impedisce lo sviluppo di immunità e può colpire la donna in età adulta, durante la gravidanza. Gli esiti possono essere devastanti: donne gravide sviluppano spesso una severa malattia sistemica e sono a rischio per la vita propria e del feto, a causa dell'associata polmonite. Il virus della varicella attraversa occasionalmente la placenta e attacca direttamente gli organi vitali fetali causando morte fetale.<sup>148</sup> Nel prossimo futuro si prevede che diffondendosi la vaccinazione verso il virus della varicella, l'incidenza della stessa in gravidanza tenderà a diminuire e dunque anche i casi di associata natimortalità.

### Rosolia

Il virus della rosolia è stato associato a cataratta congenita per la prima volta nel 1941 da Gregg.<sup>154</sup> In seguito, un'ampia gamma di anomalie è stata documentata in associazione all'infezione, fra cui anche importanti difetti cardiaci. Alcuni di questi, così come infezioni cerebrali, possono determinare morte fetale tardiva. La trasmissione del virus al feto solitamente avviene se la malattia materna si verifica nel primo trimestre di gravidanza, mentre il rischio di danno fetale generalmente diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale. Il virus infetta la placenta aumentando il rischio di natimortalità, talvolta anche senza evidenza di diffusione al feto.<sup>155</sup> Con lo sviluppo e diffusione del vaccino anti-rosolia l'infezione congenita è diventata sempre più rara nei Paesi sviluppati e gioca un ruolo sempre minore come causa di morte fetale. Il suo ruolo nei Paesi in via di sviluppo rimane invece sconosciuto.<sup>156</sup>

### Parotite e morbillo

Per parotite e morbillo il vaccino obbligatorio nei Paesi sviluppati fa sì che non siano registrati casi di morte fetale associati a queste infezioni; da uno studio del 1988 eseguito in Guinea Bissau risulta che il tasso di natimortalità aumenta da 4 a 9 volte se la madre contrae il morbillo durante la gravidanza.<sup>157</sup>

### Enterovirus

La famiglia degli enterovirus comprende Enterovirus, Echovirus, Coxsackie virus e Poliovirus. Tutti possono attraversare la placenta e causare morte fetale. Un case report<sup>158</sup> descrive il caso di una donna che ha contratto meningite da Coxsackie virus A9 a 33 settimane di gestazione e 2 settimane dopo ha partorito un feto nato morto la cui placenta mostra depositi di fibrina perivillosa, necrosi villosa, infiltrazione di cellule infiammatorie e isolamento del virus. In un altro case report, Coxsackie virus B3 è stato associato a pancardite calcifica e idrope fetale.<sup>159</sup> In uno studio svedese il 52% di 21 donne con morte fetale endouterina è risultato positivo al Coxsackie virus B, mentre la positività fra i controlli era del 22%.<sup>160</sup> In uno studio ese-

guito in Louisiana sono stati documentati 3 casi di nati morti con infezione miocardica intra-uterina da Coxsackie B. Anche Echovirus ed Enterovirus sono stati isolati da materiale autoptico in cui l'apparente causa di morte fetale risulta un'infezione virale. Tuttavia, alcuni di questi casi sembrano determinati dall'interazione fra malattia materna e disidratazione.<sup>162-165</sup>

Prima che la poliomielite fosse eradicata dagli Stati Uniti, occasionalmente sono stati rilevati casi di morte fetale associata a infezione materna.<sup>5</sup>

### Cytomegalovirus

Il Cytomegalovirus, membro della famiglia degli Herpesvirus, è la più comune infezione virale genitale.<sup>166-168</sup>

Negli Stati Uniti circa l'1% delle donne gravide contrae infezione primaria da CMV durante la gravidanza. Il più alto tasso di trasmissione fetale e gli esiti più severi si verificano in caso di infezione primaria, probabilmente a causa della mancanza di immunità. In molte donne l'infezione da CMV è cronica. Tuttavia nonostante la presenza di anticorpi materni il feto può correre qualche rischio.

Il CMV colpisce lo 0,2-4,0% dei nati negli Stati Uniti e circa l'11% di questi sono severamente infetti, con possibile polmonite o scompenso multiorgano. Il danno al sistema nervoso centrale può anche determinare grave morbosità neurologica o morte. L'interessamento placentare è ampiamente documentato.<sup>169</sup>

La maggior parte degli studi prospettici non cita la natimortalità come esito associato a infezione da CMV, anche se case report evidenziano invece tale associazione.<sup>170</sup> In uno studio prospettico<sup>171</sup> di più di 10.000 donne è stato osservato un aumentato rischio di perdita fetale in associazione a infezione precoce da CMV, anche se il meccanismo con cui tale evento si verifica rimane ancora poco chiaro.

### Herpes hominis virus tipo 2

La comune infezione materna da Herpes hominis virus tipo 2 del tratto genitale è stata raramente evidenziata come causa di natimortalità.<sup>150</sup> La debole associazione si spiega col fatto che il virus raramente causa infezione endouterina e le infezioni neonatali sono contratte durante il passaggio fetale attraverso il canale del parto.

### Vaiolo

Anche se scomparso clinicamente da più di un quarto di secolo, come evidenziano Berrschke e Robb,<sup>150</sup> il vaiolo, prima di essere eradicato, causava spesso danni fetali evidenziati all'autopsia come vaste aree necrotiche e diffusi danni placentari.

### HIV

Il virus da immunodeficienza umana può attraversare la placenta e infettare il feto prima del parto. Il virus è stato isolato anche da tessuto abortivo. Nonostante la maggior parte degli studi non evidenzia legame fra infezione materna da HIV e morte fetale, in uno studio più ampio donne HIV sieropositive si sono dimostrate statisticamente più predisposte a sviluppare MEF.<sup>172</sup> Tuttavia, considerando che donne HIV positive tendono ad avere altri fattori di rischio per natimortalità e che l'HIV generalmente non causa danni placentari o fetali in utero, non è verosimile che l'HIV sia la causa di morte fetale, tranne in quei casi in cui la madre ha una severa patologia sistemica derivante da HIV.

Anche il virus della corionmeningite linfocitica è stato coinvolto come causa di morte endouterina.<sup>173</sup>

### Infezioni batteriche

Una revisione della letteratura evidenzia l'associazione tra un'ampia varietà di batteri che infettano la placenta, le membrane o il feto stesso e un aumentato rischio di natimortalità. Si possono distinguere le infezioni batteriche in *ascendenti* (dalla vagina raggiungono il compartimento fetale attraverso la cervice) ed *ematogene* (raggiungono il compartimento fetale per via ematogena attraverso la placenta).

#### Infezioni batteriche trasmesse per via ascendente

I tipi di patogeni che dalla vagina raggiungono l'utero e il meccanismo con cui causano MEF sono gli stessi nel tempo e nelle diverse aree geografiche. La quota di gravidanze in cui si verifica infezione batterica intrauterina varia a seconda delle aree geografiche e dell'età gestazionale all'interno di una stessa popolazione.<sup>81 88 93</sup>

I patogeni probabilmente salgono dalla vagina all'utero nella fase precoce della gravidanza, anche se alcuni risiedono nell'utero già prima della gravidanza. Essi possono raggiungere il liquido amniotico sia attraverso membrane corio-deciduali integre, sia dopo la rottura delle membrane.

La più frequente via di trasmissione è il polmone fetale, probabilmente per inalazione di liquido amniotico contaminato; a sostegno di questa ipotesi è l'elevata frequenza di polmonite quale riscontro autoptico per molte MEF da infezione batterica.<sup>88</sup>

Negli ultimi cinquant'anni numerosi autori hanno correlato l'infezione batterica del liquido amniotico alla morte fetale.<sup>174-184</sup>

Dall'analisi della letteratura risulta che donne, con o senza vaginosi batterica, possono sviluppare infezione batterica ascendente, solitamente prima della rottura delle membrane causando infezione deciduale e corionamniotica, e risposta infiammatoria. Nel 50% dei casi circa l'infezione è limitata al corionamnios, ma in molti altri casi sembra che i batteri attraversino le membrane e infettino il liquido amniotico e solo occasionalmente raggiungano direttamente il feto.

Gli organismi coinvolti nella maggior parte dei casi sono *Urea urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, e secondariamente anche *Bacteriodes*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e vari tipi di *enterococchi*. Nella maggior parte dei casi sono patogeni a bassa virulenza che sembra possano risiedere in utero per settimane e mesi prima di indurre il parto pretermine. Una volta iniziato il travaglio di parto, la maggior parte delle donne non manifesta i classici segni di infezione come febbre, brividi e leucocitosi,<sup>185</sup> sintomi più frequenti sono invece contrazioni ed eventualmente anche rottura di membrane. Solo occasionalmente organismi più virulenti seguono lo stesso percorso e infettano la cavità uterina prima della rottura delle membrane.<sup>130 169-180 186-192</sup>

Patogeni come *streptococco di gruppo B (SGB)*, *E. coli*, *Klebsiella* e anche *stafilococchi* possono attraversare membrane fetali integre e infettare liquido amniotico. In questi casi la risposta infiammatoria sembra verificarsi molto più rapidamente e severamente con conseguente travaglio nel giro di ore o giorni.

Sia che l'infezione del liquido amniotico si verifichi a membrane integre che rotte, i patogeni vengono aspirati, circolano nel polmone fetale e possono causare severa infezione. Se il feto nasce vivo o morto con polmonite congenita dipende da diversi fattori come l'intervallo di tempo fra infezione e parto. Romero et al.<sup>193 194</sup> evidenziano che un'infezione fetale gene-

ralmente induce risposta infiammatoria e parto pretermine; se il feto non è in grado di attivare una risposta infiammatoria che conduca al parto o alla rottura delle membrane, l'esito sarà molto probabilmente una MEF.

L'infezione del liquido amniotico è stata descritta nella maggior parte dei casi come causa di parto pretermine e, meno frequentemente, di morte fetale.<sup>93</sup> La frequenza di infezione del liquido amniotico varia a seconda dell'età gestazionale:<sup>88 93 195</sup> parti prima delle 28 settimane di e.g. sembrano essere fortemente associati con infezione del liquido amniotico, mentre parti pretermine tardivi e a termine sono meno spesso associati a tale evenienza.<sup>83 190</sup> Ne deriva quindi che la variabilità osservata nell'incidenza di questa condizione, in diverse popolazioni, dipende dal fatto che siano considerati casi di MEF a partire dalle 20 settimane di e.g., piuttosto che dalle 28 o addirittura solo nei nati morti a termine.

L'evidenza che l'infezione del liquido amniotico possa essere causa di natimortalità deriva da diversi tipi di studi. Il primo studio consiste nel confrontare le caratteristiche istologiche placentari di nati morti con quelle di gruppi di controllo; in tutti gli studi la frequenza di corionamniosite nel gruppo dei nati morti è molte volte maggiore che non nei controlli.<sup>97 99 107</sup> Più è tassativa l'evidenza istologica richiesta per l'infezione, maggiore sarà la possibilità che questo reperto sia presente nei nati morti rispetto al gruppo di controllo: dunque la presenza di funisite o infiammazione del disco corionico è spesso maggiore fra i nati morti rispetto al gruppo di controllo.

Di ancora maggiore significato è il reperto dei patogeni negli organi interni al momento dell'autopsia, in associazione all'evidenza istologica di infiammazione. Per esempio esiste una serie di studi su autopsie di nati morti che evidenzia come patogeni quali streptococchi di gruppo B, *E. coli*, Klebsiella e anche enterococchi possano essere isolati da sangue cardiaco fetale, fegato, polmone o cervello.<sup>174 176 179 187</sup> In uno studio effettuato in Lituania<sup>179</sup> è stata evidenziata batteriemia fetale nel 36% delle morti fetali e in nessun controllo, con più della metà dei casi causata da *E. coli*. Le placente spesso all'esame istologico presentano segni di corionamniosite e vasculite. I patogeni repertati in organi interni sono molto più frequenti in MEF precoci che non tardive. Bergstrom et al. in una serie di studi<sup>130 174 176-178</sup> effettuati su popolazioni di Mozambico e Zimbabwe hanno repertato *E. coli* nel 25% dei campioni di sangue cardiaco prelevato da nati morti in Zimbabwe e, ripetutamente, anche in organi interni all'autopsia<sup>130</sup> (l'organo più colpito risulta il polmone). In uno studio effettuato in Etiopia, Tafari et al.<sup>176</sup> evidenziano che, nonostante l'*E. coli* e altri batteri siano i patogeni più spesso considerati responsabili di MEF, nell'8% delle morti perinatali (di cui la maggior parte MEF tardive) gli unici microrganismi identificati come possibili responsabili di polmonite congenita e morte sono micoplasmi T strains. Queste infezioni apparentemente si verificano a membrane integre.

Naeye et al.<sup>88</sup> hanno studiato i nati morti in Etiopia e confrontato i risultati con quelli del US Collaborative Study. Nel 1977 hanno evidenziato che il meccanismo di infezione risultava essere lo stesso nelle diverse aree geografiche e la frequenza di natimortalità associata a infezione molto maggiore in Etiopia piuttosto che negli Stati Uniti, pur essendo simile il tasso di infezione precoce in gravidanza. Gli autori hanno dedotto che la differenza fosse correlata sia al carico di esposizione ai patogeni, molto maggiore in Africa, sia a una ridotta risposta immune, correlata alla malnutrizione nelle popolazioni africane. Sulla base delle osservazioni istologiche provenienti dall'Etiopia, Naeye et al. hanno concluso che circa il 15% delle gravidanze etiopi era associato a infezione del liquido amniotico.

Nei Paesi sviluppati il tasso di infezione batterica del liquido amniotico è assai inferiore a quello rilevato nei Paesi in via di sviluppo, ma gioca comunque un ruolo importante nella natimortalità. In una revisione di tutti i casi di morte fetale verificatisi a Stoccolma negli anni 1998-99 si è stimato che le infezioni abbiano causato morte fetale nel 24% dei casi.<sup>196</sup> In un altro stu-

dio proveniente da Lund (Svezia), il 21% delle morti fetali è causato da infezione per lo più di origine batterica. Gli autori evidenziano che *E. coli*, SGB ed enterococchi sono i patogeni più spesso reperiti negli organi interni all'autopsia. Bergstrom<sup>197</sup> ha evidenziato che nell'US Collaborative Perinatal Study l'infezione del liquido amniotico era il fattore eziologico più importante nelle morti perinatali.

Fra tutte le infezioni batteriche associate a morte fetale, speciale attenzione deve essere data allo *streptococco di gruppo B*.<sup>181-186</sup> In uno studio, nel 9,3% dei nati morti si evidenzia SGB dalla coltura di tessuti interni.<sup>184</sup> In un altro studio il 45% delle MEF nel secondo trimestre risulta associato a infezione da SGB<sup>185</sup> e si manifesta principalmente con polmonite congenita. Overbach et al.<sup>198</sup> hanno evidenziato come l'infezione da SGB, a differenza di molte altre infezioni endouterine, possa non implicare infiammazione delle membrane fetali. Essi suggeriscono che quando i patogeni penetrano l'utero dopo la rottura delle membrane, la replicazione rapida dei batteri si verifica nel liquido amniotico e nel feto con minima infezione delle membrane. Christensen et al.<sup>191</sup> evidenziano che la mortalità fetale associata con infezione da SGB spesso si verifica talmente rapidamente da indurre solo una minima risposta infiammatoria fetale. Negli USA si rileva un decremento dei casi di morte fetale associati a infezione da SGB, attribuito all'introduzione di una politica di screening. In Svezia, dove non vengono effettuati test di screening, SGB è il più comune batterio associato a natimortalità.<sup>191</sup> Nei Paesi in via di sviluppo SGB è riscontrato frequentemente in donne gravide e neonati ma sembra che sia meno determinante nel causare MEF rispetto a *E. coli* o ad altri batteri gram-negativi.

Altri due patogeni da menzionare sono *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea* che, pur essendo fra i patogeni più frequentemente implicati in infezioni sessualmente trasmesse, non sembrano essere un'importante causa di natimortalità.<sup>199-202</sup> Alcuni case report segnalano la presenza di entrambi i microrganismi in autopsie di nati morti.<sup>196 197</sup> La ragione del loro scarso coinvolgimento in tema di natimortalità può essere correlata al fatto che, a differenza di molti altri batteri come *U. urealyticum* o SGB, durante la gravidanza non sono soliti ascendere dalla vagina all'utero né risultano associati a parto pretermine. Secondo Galask et al.<sup>203</sup> la ragione per cui *N. gonorrhoea* non è in grado di ascendere verso l'utero durante la gravidanza è correlata alla sua incapacità di fissarsi alle membrane fetali.

#### Infezioni batteriche trasmesse per via ematogena

I batteri possono raggiungere il feto anche attraverso la placenta. Quando questo accade si possono evidenziare segni di infezione placentare quali risposta infiammatoria leucocitaria, microascessi e zone infartuali.

Gli organismi generalmente raggiungono il feto attraverso la vena ombelicale e per questa ragione l'organo più colpito risulta essere il fegato fetale, anche se altri organi, ad esempio il cervello, vengono ugualmente coinvolti.

La *Listeria monocytogenes* è un esempio eccellente di infezione trasmessa per via ematogena che può causare morte fetale.<sup>204-207</sup> Questa infezione è acquisita dalla madre, solitamente attraverso il tratto gastrointestinale mangiando cibo contaminato. I patogeni raggiungono la placenta causando necrosi dei villi e microascessi. In alcuni casi i patogeni sono trasmessi al feto e la morte fetale è attribuita sia alla disfunzione placentare, spesso associata a restrizione di crescita, sia all'infezione diretta del feto.

Più raramente infezioni batteriche del fegato fetale sono risultate associate a *tularemia*, *antrace*, *febbre tifoide* e *brucellosi*. Altri microrganismi implicati nella MEF con trasmissione transplacentare comprendono batteri delle piante come *Agrobacterium radiobacter*,<sup>208</sup> *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Candida albicans*<sup>209</sup> e Clostridi.<sup>150</sup>

In relazione al potenziale meccanismo di MEF associata a infezione risultano predominanti le infezioni del liquido amniotico in cui il patogeno attacca il feto direttamente causando polmonite e sepsi, anche se è evidente che molte delle MEF più precoci si verificano senza che il microrganismo raggiunga il feto. D'altra parte, le infezioni batteriche causano morte fetale più spesso inducendo parto pretermine e probabilmente sanguinamento intrauterino.<sup>93 186</sup> Il danno placentare, incluso quello trombotico che deriva dall'infezione, a sua volta determina una minore ossigenazione che contribuisce alla morte fetale.<sup>210</sup>

### Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con malattie infettive

Data la bassa incidenza di natimortalità associata a infezione, nei Paesi sviluppati ridurre ulteriormente questa componente potrebbe essere difficile. Anche se sono stati realizzati vaccini contro alcuni virus implicati nella natimortalità (Parvovirus, Coxsackie A e B), questo influisce solo in minima parte sul tasso di natimortalità.

Le MEF associate a toxoplasmosi si verificano così raramente che un'educazione sanitaria rivolta all'introduzione di norme igieniche ha probabilmente un minimo impatto sulla natimortalità. Una maggiore attenzione alla prevenzione della malattia di Lyme potrebbe servire a ridurre le poche morti fetali associate a questa condizione.

Maggiori risultati potrebbero essere ottenuti nel caso di morte fetale associata a infezione batterica intramniotica. Un'appropriata organizzazione dello screening per SGB potrebbe comportare una riduzione della mortalità perinatale. È tuttavia necessario segnalare che la profilassi antibiotica contro SGB potrebbe essere associata a un aumento di infezioni fetali da gram-negativi e soprattutto da *E. coli*.<sup>211</sup>

---

#### Elementi per l'audit clinico delle malattie infettive

---

##### *Indagine delle condizioni associate*

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

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

##### *Rischio di ricorrenza*

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

---

I programmi di screening delle infezioni sessualmente trasmesse, incluse sifilide, chlamydia e gonorrea, possono risultare efficaci nel ridurre il rischio di morte fetale (oltre che di esiti neonatali).

Nonostante sia basso il rischio di morte fetale associata a infezione ascendente, dopo rottura prematura di membrane (PROM), gli attuali protocolli terapeutici, riducendo la frequenza di corionamniosite, possono determinare una riduzione della mortalità perinatale. Rimane incerto se il trattamento per vaginosi batterica riduca il tasso di natimortalità.

Nei Paesi in via di sviluppo il carico di patologia infettiva durante la gravidanza è estremamente elevato e altrettanto alto è il tasso di natimortalità associata a infezione.<sup>212</sup> In questi Paesi i programmi di screening per la sifilide e per altre malattie sessualmente trasmesse potrebbero determinare un importante impatto sul numero di nati morti.

Quindi, riassumendo, nei Paesi sviluppati le cause infettive più frequentemente implicate nelle MEF sono le infezioni batteriche ascendenti, mentre nei Paesi in via di sviluppo sono infezioni da *T. pallidum*, malaria e comuni patogeni vaginali.

## *Inserzioni anomale della placenta\**

### **Placenta praevia**

Una placenta praevia complica lo 0,4-0,8% delle gravidanze, sebbene uno studio recente condotto in Finlandia su una popolazione non selezionata riporti un'incidenza dello 0,16%.<sup>213</sup>

L'eziologia è sconosciuta, ma sono state individuate numerose associazioni con diversi fattori quali l'età materna avanzata, la parità e i precedenti tagli cesarei.

Un precedente taglio cesareo aumenta il rischio di placenta praevia dello 0,65%, due incrementano il rischio dell'1,5% e tre del 10%. Altri fattori di rischio sono rappresentati da: fumo di sigaretta e abuso di droghe (in particolare cocaina); precedente aborto, spontaneo o indotto; precedente placenta praevia.

Il rischio di ricorrenza dopo una precedente gravidanza complicata da placenta praevia è del 4-8%; l'associazione con l'aborto aumenta con l'aumentare del numero di aborti.

L'ecografia transvaginale consente una diagnosi precisa dell'inserzione placentare rispetto all'orifizio uterino interno: una distanza maggiore di 2 cm del margine inferiore della placenta dall'orifizio uterino consente di escludere una placenta praevia; in questi casi il parto vaginale rappresenta un'opzione sicura; quando la distanza è uguale o inferiore a 2 cm, in un'ecografia eseguita nel terzo trimestre di gravidanza, è indicata l'esecuzione del taglio cesareo. Il riscontro di un'inserzione placentare «bassa» o di una placenta praevia nel secondo trimestre di gravidanza è piuttosto comune, ma solo una minima quota, e precisamente l'1-5% di questi casi, persisterà nel terzo trimestre.<sup>214</sup>

I rischi fetali in caso di placenta praevia includono:

- la prematurità;
- il ritardo di crescita intrauterino, che complica fino al 15% dei casi e la cui incidenza è più alta nelle pazienti con episodi multipli di emorragia prima del parto;
- gli accidenti funicolari come prolasso e compressione del cordone ombelicale;
- le malformazioni congenite, per le quali è riportata una frequenza doppia nelle pazienti con

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Nicola Rizzo e Giuliana Simonazzi.

placenta praevia, con particolare riferimento a quelle del sistema nervoso centrale e cardiocircolatorio;

- l'anemia fetale da ridotto apporto di ossigeno nei casi di anemia materna severa;
- la morte intrauterina, in caso, ad esempio, di rottura di vasa praevia o shock ipovolemico materno.

Inoltre, è stata riportata una correlazione tra placenta praevia e rischio aumentato di morte improvvisa neonatale (rischio relativo 2,1),<sup>215</sup> ipotizzando che la compromissione della crescita fetale, dovuta alla anomala placentazione, possa predisporre alla morte in età infantile.<sup>216</sup>

La *mortalità perinatale* nei casi di placenta praevia è direttamente correlata all'età gestazionale al momento del parto ed è calata in anni recenti da 120 per 1.000 a 40-80 per 1.000, come risultato del management conservativo e del miglioramento delle cure neonatali. Lo scopo del management conservativo è quello di consentire il raggiungimento della maturità polmonare fetale, minimizzando nel contempo i rischi materni e fetali. Alla base di questo approccio c'è l'osservazione che la maggior parte degli episodi emorragici è di entità modesta e tende ad autolimitarsi, in assenza di traumi (ad esempio, esplorazioni vaginali) o travaglio di parto.

Uno degli aspetti controversi riguarda l'opportunità di seguire la paziente con placenta praevia in regime ospedaliero o, piuttosto, ambulatorialmente. Alcuni autori non riportano differenze in termini di mortalità perinatale e materna tra le pazienti dimesse e quelle ricoverate in ospedale, mentre altri hanno segnalato una riduzione della mortalità e morbosità neonatale, e dei relativi costi, se la paziente viene ricoverata fino al momento del parto.

Uno dei problemi principali quando si mette in atto un approccio conservativo nei casi di placenta praevia è rappresentato dall'insorgenza di un travaglio di parto pretermine; infatti, il 40% delle pazienti con placenta praevia presenta una rottura delle membrane o un travaglio spontaneo che esitano in un parto prima della 37<sup>a</sup> settimana. L'emorragia antepartum rappresenta una controindicazione relativa alla tocolisi. Infatti, in presenza di sanguinamento vaginale e contrazioni uterine non si può escludere un distacco di placenta che, peraltro, può coesistere con la placenta praevia nel 10% dei casi.

La mortalità perinatale è anche direttamente correlata alla quota totale di sangue perso antepartum; lo scopo della trasfusione è quello di mantenere un'emoglobina di almeno 10 g/dl o un ematocrito del 30%, per ottimizzare l'apporto di ossigeno al feto e proteggere la madre dall'anemia.

Nonostante l'approccio conservativo, il 20% delle donne con placenta praevia partorisce prima di 32 settimane; questi casi sono responsabili del 70% delle morti perinatali. In questo gruppo la morbosità e la mortalità neonatali sono ridotte dalla somministrazione di corticosteroidi.

### Placenta accreta

La placenta accreta è una delle complicanze più gravi della placenta praevia. Quando l'invasione da parte del trofoblasto si estende nel miometrio si parla di placenta increta; l'invasione placentare oltre la sierosa dell'utero che può coinvolgere la vescica o altri organi o vasi pelvici è definita placenta percreta. La placenta accreta si associa con l'età materna avanzata e la parità, ma l'associazione più forte è con la placenta praevia e un pregresso intervento chirurgico sull'utero.

In una paziente con placenta praevia il rischio di accreta è del 10-25% in caso di precedente taglio cesareo e supera il 50% nelle donne con due o più tagli cesarei.<sup>217</sup>

La diagnosi di placenta accreta è posta generalmente al momento del parto; tuttavia l'invasione placentare del miometrio può essere dimostrata con l'ecografia addominale o transvaginale in epoca prenatale, nella popolazione ad alto rischio. La risonanza magnetica è stata proposta per confermare il sospetto di accreta e definire meglio la presenza o l'estensione dell'invasione placentare; questa indagine si rivela particolarmente utile in presenza di una placenta posteriore e per la valutazione dello spessore miometriale, dei parametri e del coinvolgimento della vescica.<sup>218</sup>

I recenti progressi nel campo della biologia molecolare potrebbero consentire l'identificazione prenatale della placenta accreta mediante lo studio nel sangue materno di DNA fetale libero e RNA messaggeri di origine placentare, le cui concentrazioni potrebbero essere dosate per la diagnosi di anomalie dell'impianto placentare nelle pazienti a rischio e per il monitoraggio nei casi in cui venga attuato un trattamento conservativo che prevede di lasciare la placenta in utero, al momento del taglio cesareo.<sup>219</sup>

#### Prevenzione della natimortalità in donne con placenta praevia o accreta

Per ridurre la natimortalità nelle donne con placenta praevia/accreta può essere utile analizzare i fattori di rischio associati a tale condizione (età materna avanzata, parità, precedenti tagli cesarei, fumo di sigaretta, abuso di droghe, precedente aborto, precedente placenta praevia) onde valutare eventuali interventi di prevenzione.

È evidente come alcuni di questi fattori non siano sensibili a una politica di prevenzione; per altri invece un piano di prevenzione passa, ad esempio, attraverso la messa a punto di programmi di riduzione del tasso di tagli cesarei; per tutti, comunque, la ricerca e identificazione di una condizione di rischio, almeno dal punto di vista teorico, può costituire un elemento di sospetto tale da consentire di approntare un adeguato controllo e trattamento nel corso della gravidanza.

Assieme a un piano di sorveglianza personalizzato materno-fetale, gli interventi che possono essere messi in atto per ridurre la morbosità e la mortalità neonatali comprendono: la somministrazione di corticosteroidi prima di 34 settimane; la terapia trasfusionale nei casi di anemia materna severa, per ottimizzare l'apporto di ossigeno al feto e prevenire la morte intrauterina da shock ipovolemico materno; l'attenta sorveglianza delle gravidanze in cui è presente un ritardo intrauterino della crescita fetale.

#### Vasa praevia

I *vasa praevia* sono poco frequenti (1 caso ogni 3.000 parti), ma rappresentano una delle condizioni più a rischio di morte fetale. Ne esistono due varianti: la prima è la conseguenza di un'inserzione velamentosa del cordone ombelicale a livello del segmento uterino inferiore; nella seconda, i vasi del cordone decorrono tra i lobi di una placenta bilobata o succenturiata, al davanti della parte presentata e, spesso, dell'orifizio uterino interno.<sup>220</sup> La rottura delle membrane, spontanea o provocata, conduce a una rapida emorragia fetale, con morte in almeno il 75% dei casi. La mortalità perinatale può anche essere conseguente alla compressione dei vasi dalla parte presentata e all'estrema compromissione della circolazione placentare.

La prevenzione della mortalità perinatale potrebbe dipendere dalla diagnosi prenatale della condizione, con conseguente taglio cesareo prima che avvenga la rottura delle membrane. È tuttavia raro che la diagnosi di *vasa praevia* venga posta prima del parto; nella maggior parte dei casi viene eseguito un taglio cesareo in emergenza sulla base di decelerazioni variabili severe, dovute a compressione del cordone ombelicale o ad emorragia fetale acuta, che spesso vengono erroneamente interpretati come segni di un distacco di placenta.<sup>221</sup>

La diagnosi prenatale ecografica di *vasa praevia* è stata descritta per la prima volta nel 1987;<sup>222</sup> in seguito, diverse segnalazioni, rappresentate peraltro da serie di casi piuttosto esigue, hanno suggerito un possibile miglioramento degli esiti perinatali, legato alla capacità del color Doppler di identificare tale condizione in epoca prenatale. Dai risultati di un recente studio di Oyelese<sup>223</sup> che ha preso in considerazione l'impatto della diagnosi prenatale di *vasa praevia* sugli esiti perinatali emerge che, quando la diagnosi viene posta in epoca prenatale, più del 96% dei feti sopravvive, in caso contrario più della metà di tutti i feti/neonati muore. Inoltre, in assenza di una diagnosi prenatale, l'indice di Apgar a 1 e 5 minuti dei feti sopravvissuti è molto basso, in media 1 e 4 rispettivamente, e più della metà dei neonati necessita di trasfusioni di sangue. Nel medesimo studio oltre il 60% dei casi di *vasa praevia* è risultato associato al riscontro di una placenta praevia/bassa nel secondo trimestre di gravidanza, che nei due terzi dei casi si era risolta al momento del parto. Anche studi precedenti avevano suggerito che una placenta praevia/bassa nel secondo trimestre di gravidanza potesse rappresentare un fattore di rischio per *vasa praevia*, così come la presenza di una placenta bilobata o succenturiata. Nello studio di Oyelese, l'incidenza di tali anomalie placentari è risultata considerevolmente più alta (32,9%) di quella registrata nella popolazione generale (4-5%). Un altro fattore di rischio associato con i *vasa praevia*, anche se il dato è più incerto, sarebbe rappresentato dalla fecondazione in vitro.

#### Prevenzione della natimortalità in donne con *vasa praevia*

Le strategie per prevenire la mortalità perinatale nei casi in cui venga diagnosticata la presenza di *vasa praevia* comprendono il ricovero ospedaliero all'inizio del terzo trimestre di gravidanza che consentirebbe di intervenire con un cesareo in emergenza nell'eventualità di una rottura spontanea delle membrane o, in alternativa, un monitoraggio ambulatoriale che preveda misurazioni ripetute della lunghezza cervicale, ricovero in caso di contrazioni/spotting e taglio cesareo programmato alla 35ª settimana. Nei casi di *vasa praevia* non diagnosticati in epoca prenatale, l'età gestazionale media al parto è più avanzata ( $38,2 \pm 2,1$  settimane contro  $34,9 \pm 2,5$  settimane nello studio di Oyelese) e in questo gruppo la mortalità perinatale è del 56%. Pertanto, il parto a un'epoca gestazionale avanzata può annullare i benefici che derivano dall'identificare la condizione prima della nascita. I rischi modesti legati alla prematurità a 35 settimane sono controbilanciati dai rischi di un esito sfavorevole nel caso dovessero rompersi spontaneamente le membrane, soprattutto in ragione del fatto che circa l'8% delle pazienti ha una rottura delle membrane a termine, prima dell'insorgenza del travaglio. In ogni caso, in considerazione del rischio di parto pretermine, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi per indurre la maturità polmonare fetale.

La mortalità perinatale da *vasa praevia* può essere ridotta; un esito favorevole è legato quasi esclusivamente alla possibilità di identificare la condizione in epoca prenatale e di eseguire un taglio cesareo, prima della rottura delle membrane. Probabilmente il tentativo di identificare l'inserzione del cordone dovrebbe essere parte di un esame ecografico di routine che venga eseguito nel secondo trimestre di gravidanza. In ogni caso, rimane fondamentale il riconoscimento delle pazienti a rischio che sono soprattutto rappresentate da quelle nelle quali una ecografia di screening del secondo trimestre abbia evidenziato una placenta «bassa» o praevia o lobi placentari accessori, e forse da quelle nelle quali la gravidanza sia insorta tramite fecondazione in vitro. In queste pazienti è indicata una valutazione mediante ecografia transvaginale, con impiego del color Doppler, per lo studio della regione cervicale, nel caso in cui la presenza di *vasa praevia* non possa essere esclusa con l'approccio transaddominale.

## Restrizione della crescita fetale\*

### Introduzione

La crescita è un processo dinamico che consiste nell'aumento della massa corporea e delle dimensioni di un individuo, grazie all'incremento del numero (iperplasia) e della grandezza (ipertrofia) delle cellule e della matrice intracellulare.

Ogni feto è dotato di uno specifico potenziale di crescita determinato geneticamente; contribuiscono a questa determinazione il numero dei feti presenti in utero, il loro sesso e le caratteristiche staturo-ponderali dei genitori.

Durante il decorso fisiologico della gravidanza, i fattori ambientali che interagiscono col patrimonio genetico fetale concorrono a consentire la piena espressione delle potenzialità di accrescimento, dando uno sviluppo armonico e regolare.

Il processo di crescita fetale può essere suddiviso in tre periodi:<sup>224</sup>

- la prima fase avviene tra 4 e 20 settimane ed è caratterizzata da un proporzionale aumento di peso fetale, di contenuto di proteine e di DNA (fase di iperplasia cellulare);
- nella seconda fase (20-28 settimane) prosegue l'aumento di crescita in peso e proteine, ma si ha un rallentamento della produzione di DNA fetale (fase di iperplasia e concomitante ipertrofia);
- la terza fase, che ha inizio a 28 settimane, è caratterizzata dal continuo aumento di proteine e peso fetale senza l'aumento di contenuto di DNA (fase di ipertrofia).

Quando sono presenti fattori che influiscono negativamente sulla gravidanza, riducendo la completa attuazione del potenziale di accrescimento originale, si osserva una restrizione della crescita, con conseguenze diverse a seconda del momento in cui avviene l'insulto: un danno precoce comporta una riduzione dell'iperplasia cellulare fetale e generalmente produce una restrizione di crescita simmetrica; un insulto che avviene nel III trimestre invece incide principalmente sull'ipertrofia cellulare comportando una restrizione di crescita asimmetrica.

### Cenni storici e definizioni

Fino agli anni Sessanta veniva considerato «di basso peso» qualsiasi neonato con peso inferiore a 2.500 g, indipendentemente dall'epoca gestazionale al parto. Con questo criterio diagnostico venivano quindi considerati sovrapponibili il neonato da parto prematuro e il nato a termine con restrizione di crescita.

Nel 1963 fu introdotta la valutazione del peso alla nascita in relazione all'età gestazionale. Gruenwald<sup>225</sup> considerò «neonati piccoli per l'epoca gestazionale» i bambini il cui peso si discostasse di 2 deviazioni standard dal peso medio per l'età gestazionale. Nello stesso anno, fu elaborato il primo significativo lavoro a riguardo, effettuato da Lubchenco<sup>226</sup> che propose l'utilizzo dei *percentili*, identificando come «neonati piccoli per l'epoca» i bambini il cui peso alla nascita fosse inferiore al 10° percentile della popolazione normale.

Se consideriamo 100 neonati a una specifica epoca gestazionale, i bambini con un peso al 5° percentile rappresentano il 5% della popolazione, mentre il 95% dei neonati presenterà un peso superiore; il 50° percentile rappresenta la media, mentre il 90-95° percentile è considerato il limite superiore.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Laura Avagliano e Anna Locatelli.

Durante la vita intrauterina, la stima del peso fetale è calcolata, tramite complesse formule matematiche, a partire dai valori biometrici. Tale stima non rappresenta quindi un parametro preciso ed è gravata da un margine d'errore uguale o superiore al 10%. Al fine di limitare il margine di errore, negli ultimi anni<sup>227 228</sup> sono stati sperimentati dei modelli di calcolo che utilizzano l'ecografia tridimensionale per la valutazione biometrica e dei tessuti molli fetali (in quanto fondamentali nella determinazione ponderale). Tali valutazioni però non rientrano ancora nella pratica quotidiana, sia per il tipo di apparecchiatura richiesta, che per il training formativo necessario all'applicazione.

Nel corso degli anni è stato dimostrato<sup>229</sup> che le misurazioni biometriche fetali sono più precise e più accurate della stima algoritmica ponderale. La circonferenza addominale è stata quindi considerata il parametro migliore per l'identificazione dell'accrescimento in gravidanza.

Viene considerato «piccolo per l'epoca gestazionale» (in inglese, *small for gestational age*, SGA) il feto con circonferenza addominale inferiore al 10° percentile per l'epoca considerata o il neonato di peso inferiore al 10° percentile alla nascita. La scelta del 10° percentile è effettuata in base al parametro che fornisca il miglior compromesso tra sensibilità e specificità nell'identificazione del feto SGA, anche se gli esiti perinatali peggiori, in termini di morbosità e mortalità, si verificano nei casi inferiori al 5° o al 3° percentile.

La crescita è un processo evolutivo; la valutazione della sua espressione non può quindi limitarsi ad un singolo momento (che ci permette solo di individuare il feto SGA), ma richiede una serie di misurazioni eseguite nel tempo. Solo dopo queste valutazioni seriate si può identificare il feto con restrizione dell'accrescimento (in inglese, *fetal growth restriction*, FGR, o *intrauterine growth retardation*, IUGR) che manifesta, nel corso della gestazione, un rallentamento della crescita rispetto al suo potenziale originale.

Già dalla fine degli anni Ottanta<sup>230 231</sup> è nota la necessità di differenziare i concetti di SGA e FGR ed è assodato che i feti con restrizione di crescita possono sembrare adeguati per età gestazionale a un singolo controllo, e, d'altro canto, i feti piccoli per l'epoca possono non presentare restrizione di crescita.

### Incidenza

È difficile stabilire l'esatta incidenza della restrizione di crescita fetale; in letteratura si possono infatti trovare valori estremamente differenti e difficilmente confrontabili per i seguenti motivi:

- problemi classificativi: le definizioni di «basso peso», «SGA» o «FGR» non vengono sempre usate correttamente e a volte le categorie vengono «mischiate» ottenendo delle popolazioni non omogenee;
- differenti criteri per identificare l'accrescimento (peso fetale, biometria della circonferenza addominale);
- differenti cut-off (10° percentile, 5° percentile, 3° percentile, < 1 deviazione standard, < 2 deviazioni standard, ecc.);
- differenti standard di normalità, con curve di crescita diverse per popolazioni diverse, correlate a situazioni geografiche, socioeconomiche ed etniche.

Si stima comunque dai dati ISTAT che in Italia il 7% delle gravidanze venga complicato da deficit della crescita fetale.

Il ridotto accrescimento è associato ad aumento di mortalità e morbosità perinatale:<sup>232 233</sup> lo studio svedese di Cnattigius<sup>234</sup> ha dimostrato che feti molto piccoli hanno un rischio di mor-

te intrauterina 10 volte superiore rispetto ai normali; nello studio di McIntire<sup>235</sup> emerge che il rischio 10 volte superiore riguarda anche la morte neonatale per bambini di peso inferiore al 3° percentile. Nel lavoro effettuato da Gardosi<sup>233</sup> sulla classificazione della morte endouterina fetale (MEF) emerge come la restrizione di crescita sia un importante fattore di rischio per MEF. Nella casistica dell'autore è infatti presente in una quota significativa della popolazione, permettendo di ipotizzare che rappresenti una «condizione rilevante per il decesso» nel 43% dei casi. A una conclusione simile giunge anche il lavoro di Froen,<sup>232</sup> nel quale il 52% dei feti morti in utero presentava una crescita ridotta.

## Le cause

Esistono numerose potenziali cause di restrizione dell'accrescimento che possiamo schematicamente suddividere in tre categorie: fetali, materne e placentari. Le categorie non sono mutuamente esclusive e spesso restrizione di crescita e morte in utero hanno genesi multifattoriale.

### Cause fetali

Le *aneuploidie* sono presenti circa nel 5-20% dei feti con restrizione di crescita<sup>236-238</sup> e comportano generalmente una restrizione di crescita precoce e simmetrica (vedi capitolo 5 sulle anomalie congenite). È noto che i feti portatori di *anomalie cromosomiche* presentano un maggior tasso di morte in utero rispetto ai feti con cariotipo normale, sia per cause geneticamente determinate, sia per patologie placentari correlabili alla cromosomopatia; ad esempio, nei feti affetti da trisomia 21 la percentuale di perdita fetale tra 12 e 40 settimane è circa del 30%, mentre per feti con trisomia 13 o 18 la percentuale di perdita fetale tra 12 e 40 settimane è circa dell'80%.

È necessario ricordare che non solo le più frequenti anomalie numeriche del cariotipo (trisomia 21, trisomia 13, trisomia 18, monosomia X, triploidia) sono associate ad alterazioni della crescita, ma anche delezioni autosomiche (ad esempio, 4p-, 5p-, 18p-, 18q-, ecc.), cromosomi ad anello e duplicazioni parziali cromosomiche.

Un breve cenno in questo paragrafo meritano le *disomie uniparentali*.

Nelle disomie uniparentali, una coppia di cromosomi omologhi deriva da un solo genitore anziché da entrambi. L'espressione genetica di un allele sembra dipendere dalla sua derivazione parentale (imprinting genomico); il corretto bilancio tra geni imprinted materni e paterni regola l'impianto placentare e la crescita fetale.<sup>239,240</sup> Per quanto riguarda la crescita, gli alleli paterni sembrano esprimere uno stimolo all'accrescimento, mentre quelli materni un'inibizione, controllando le richieste di nutrienti da parte del feto. Uno squilibrio nel bilancio dell'espressione paterno-materna potrebbe essere alla base di alterazioni della crescita fetale, come proposto da Moore<sup>241</sup> con l'ipotesi di «conflitto genetico». Nel caso delle disomie uniparentali, ad esempio, questo bilancio risulta squilibrato, essendo il contributo genetico derivante da un solo genitore; ne consegue una crescita eccessiva o ridotta in base alla provenienza genitoriale dell'allele. Sono state associate a restrizione di crescita la disomia materna dei cromosomi 6, 7, 14, 15 e 20. Ancora controverse a riguardo risultano le disomie dei cromosomi 2, 4 e 16.

La restrizione di crescita associata ad anomalie del cariotipo può dipendere non solo da aneuploidie fetali, ma anche da alterazioni placentari. L'esame dei villi coriali eseguito nel primo trimestre può rilevare in circa l'1-2% dei casi condizioni di «mosaicismo intraplacentare» in cui linee cellulari normali si associano a linee con cariotipo alterato. Quando il cariotipo fetale risulta normale e quello placentare risulta aneuploidie, si è in presenza di una situazione definita «mosaicismo confinato alla placenta». Nella maggior parte di queste evenienze la gra-

vidanza ha un decorso non complicato; in una piccola percentuale dei casi, invece, si possono presentare complicazioni come aborto spontaneo o difetto di crescita. Un esempio di aneuploidia placentare che spesso si associa a FGR è il mosaicismismo con trisomia 16.

Le *infezioni* rappresentano il 2-15% delle cause di morte intrauterina nei Paesi sviluppati mentre raggiungono percentuali più elevate nei Paesi in via di sviluppo.<sup>242 243</sup> La frequenza di morte fetale è influenzata oltre che dal tipo di agente patogeno, dall'epoca gestazionale di contrazione dell'infezione. La morte avviene a causa della tossicità e del danno sistemico fetale provocato dall'infezione. È da sottolineare che il decesso può essere conseguenza delle alterazioni flogistiche attivate a livello della placenta o nel liquido amniotico dall'infezione materna, senza che vi sia un'infezione fetale diretta.

Una sierologia materna positiva per un agente patogeno non può essere di per sé considerata la causa di decesso se non si riscontrano evidenze di infezione/inflammation endoamniotica. L'infezione materna può infatti essere una associazione casuale o una concausa nel processo che ha portato alla perdita fetale; d'altra parte, la presenza di segni feto-placentari di flogosi può rappresentare, a volte, l'unico marcatore di avvenuta infezione, data la paucisintomaticità materna per molti agenti patogeni e la bassa sensibilità di alcuni test sierologici eseguiti a posteriori.

Le infezioni che maggiormente si associano a restrizione di crescita possono essere virali (rosolia, infezione da citomegalovirus, herpes, HIV), protozoariche (toxoplasmosi, malaria, malattia di Chagas, causata da *Trypanosoma cruzi*), da spirochete (sifilide) e batteriche (listoriosi, tubercolosi). Per la trattazione delle singole infezioni si rimanda alla sezione di questo capitolo sulle infezioni in gravidanza.

Le *gravidanze gemellari* possono essere complicate da restrizione di crescita di almeno un feto nel 15-30% dei casi.<sup>239</sup> Per una corretta gestione della gravidanza è sempre di fondamentale importanza identificare la corionicità. A parte la predisposizione dell'utero umano a essere sufficiente a un singolo feto, la restrizione di crescita può avere un'eziopatogenesi diversa a seconda della corialità: nella gravidanza monocraticale possono influire la maggior incidenza di inserzioni anomale del funicolo, la diversa e squilibrata distribuzione della massa parenchimale placentare tra i due gemelli e la trasfusione feto-fetale. Nelle gravidanze bicoriali, i gemelli hanno diverso patrimonio genetico e possono presentare un differente potenziale di crescita, inoltre le caratteristiche dell'accrescimento possono dipendere dalla diversa sede dell'impianto placentare. Sia nelle gravidanze monocraticali che in quelle bicoriali, la restrizione di crescita può interessare uno solo o entrambi i feti. Quando la discrepanza di crescita tra i due gemelli supera il 20%, si ha un rischio aumentato di mortalità perinatale per il gemello più piccolo. Se il decesso avviene in utero e la gravidanza è monocraticale, si ha un consistente rischio di danno neurologico del co-gemello sopravvissuto.

Le gravidanze gemellari possiedono un andamento dell'accrescimento sovrapponibile alla gravidanza singola fino alla 32ª settimana, mentre successivamente è discusso l'utilizzo di curve di accrescimento specifiche per i gemelli, che spesso presentano una crescita inferiore.

#### Cause materne

È facilmente intuibile quanto lo stato di salute della madre possa influenzare lo sviluppo, la crescita e il benessere del feto. Numerose condizioni materne possono infatti associarsi a restrizione della crescita fetale. È noto, ad esempio, che la pre-eclampsia ha in comune con il ritardo di crescita il difetto di placentazione, il malfunzionamento placentare e le anomalie Doppler-velocimetriche. Restrizione di crescita e pre-eclampsia possono infatti essere le due facce di una stessa medaglia costituita dalla patologia placentare. Le problematiche ipertensive pos-

sono essere correlate alla presenza di malattie autoimmuni o trombofilia. Il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi possono infatti associarsi a ipertensione, ma anche associarsi a iposviluppo fetale, indipendentemente dalle alterazioni pressorie.

Il difetto di crescita fetale può essere anche correlato a malattie materne che provochino un costante stato di ipo-ossigenazione, come patologie polmonari croniche (ad esempio, asma bronchiale, bronchiectasie), gravi cardiopatie o stati di anemia severa.

Il diabete pre-gestazionale può associarsi a restrizione di crescita, soprattutto se mal compensato e associato a nefropatie o patologie vascolari. In questi casi infatti, lo sviluppo e il funzionamento della placenta possono risultare danneggiati dalla patologia di base e compromettere il corretto accrescimento del feto.

Nelle donne nefropatiche, l'azione negativa sul feto può avvenire per squilibri metabolici materni da alterata funzionalità renale (aumento di metaboliti tossici circolanti a causa della ridotta filtrazione glomerulare materna, acidosi metabolica, anemizzazione) e per le complicanze che spesso insorgono a causa della nefropatia (ipertensione, pre-eclampsia).

L'habitus costituzionale (grave stato di malnutrizione, anoressia nervosa), le abitudini voluttuarie della madre e l'esposizione a teratogeni possono avere grande influenza sulla crescita fetale; vanno quindi sempre presi in considerazione il fumo,<sup>244</sup> l'abuso di alcolici e di sostanze stupefacenti<sup>245</sup> e l'utilizzo di farmaci.

La nicotina presente nel fumo di sigaretta, oltre ad aumentare la quota di carbossemoglobina nel sangue materno con conseguente ipo-ossigenazione fetale, agisce come sostanza vasoconstrictrice, provocando una riduzione del flusso nelle arterie utero-placentari, con ipoperfusione placentare e quindi iposviluppo.<sup>245</sup>

L'etanolo può rallentare la crescita del feto mediante un danno diretto sulle mitosi cellulari o indirettamente attraverso transitorie costrizioni del flusso ombelicale con conseguente ipossia.<sup>245</sup>

L'eroina, il metadone e la cocaina attraversano facilmente la barriera placentare e si accumulano nei tessuti fetali; l'assunzione di cocaina provoca ipertensione materna con riduzione del flusso ematico utero-placentare e feto-placentare. Ne può risultare uno stato di ipoperfusione e ipossia cronica alla base della ridotta crescita.<sup>245</sup>

I farmaci associati a restrizione di crescita sono gli anticonvulsivanti (trimetadione, fenitoina),<sup>246 247</sup> gli inibitori dell'acido folico<sup>248</sup> (metotrexate) e gli anticoagulanti orali<sup>249 250</sup> (warfarina).

Lavori recenti<sup>251</sup> sottolineano l'importanza dell'inquinamento ambientale, e la correlazione tra l'esposizione materna a gas ambientali<sup>252 253</sup> (biossido di zolfo, biossido nitrico, monossido di carbonio) o ad agenti tossici aerei e restrizione di crescita. Dopo il disastro del World Trade Center a New York, ad esempio, sono state studiate le gravidanze di donne nel raggio di un miglio dalle Torri Gemelle, entro un mese dall'11 settembre. In questa popolazione, esposta a particelle aeree di cemento polverizzato, fibre di vetro, asbesto, idrocarburi aromatici policiclici, diossina e altro, il tasso di bambini SGA è stato 2 volte superiore all'atteso.<sup>254 255</sup>

La crescita fetale può infine essere ostacolata meccanicamente da patologie materne che restringano lo spazio endouterino, come voluminosi miomi o malformazioni.

Per la trattazione delle singole malattie materne e dei fattori di rischio si rimanda ai capitoli 10 e 12.

### Cause placentari

La placentazione è un processo complesso che inizia con l'annidamento della blastocisti, continua con la crescita placentare fino alla 24ª settimana circa e poi prosegue con la matu-

razione placentare, durante la quale si ottiene l'incremento della superficie di scambio tra madre e feto attraverso la formazione di villi sempre più specializzati e adatti a questo scopo.

La placenta non è un filtro passivo interposto tra madre e feto, ma è un organo funzionante, che contribuisce attivamente alla crescita fetale sia attraverso il trasferimento di gas e nutrienti che attraverso proprie funzioni metaboliche ed endocrine.<sup>256</sup> Sono infatti di fondamentale importanza, oltre ai vari sistemi di trasporto delle sostanze (diffusione semplice per i gas, diffusione facilitata per il glucosio, trasporto attivo contro gradiente per molti aminoacidi), la sintesi placentare ex novo di alcuni acidi grassi e i cicli interorgano tra placenta e fegato fetale per la formazione di alcuni aminoacidi.

Tutte le fasi dello sviluppo placentare (impianto, crescita e maturazione) sono fondamentali perché la placenta possa arrivare a un adeguato funzionamento anatomico-metabolico, affinché la gravidanza possa decorrere in maniera fisiologica e il feto possa avere una crescita regolare.

Nella tabella 11.2 sono riassunte le principali alterazioni placentari associabili a restrizione di crescita intrauterina.

Nel I trimestre il trofoblasto invade i tessuti materni per consentire un adeguato impianto. In corrispondenza della sede di impianto placentare, le arterie spiraliformi uterine vengono profondamente modificate dall'invasione trofoblastica che, inizialmente, interessa il segmento intramucoso del vaso e poi si estende anche a quello intramiometriale. Grazie a questo processo, le pareti arteriose perdono la componente muscolo-elastica sostituita con materiale fibroide, infiltrato da elementi trofoblastici; ne risulta un vaso marcatamente dilatato che garantisce una bassa pressione endovascolare e un flusso ematico costante, abbondante, lento e laminare.

Dal momento dell'impianto fino alla fine del II trimestre, la placenta cresce in dimensioni e volume. Verso la fine del secondo trimestre, la placenta termina la sua fase di crescita rapida avendo quasi raggiunto le sue dimensioni definitive. In questo momento avviene l'«inversione di tendenza» tra la crescita del feto e quella della placenta: mentre la placenta presenterà un tasso di crescita lento e costante fino al termine, il feto (prima impegnato prevalentemente nello sviluppo degli organi e poco nella crescita) inizierà una fase di crescita esponenziale.

Tabella 11.2  
**Anomalie placentari associate a ritardo di crescita intrauterino**

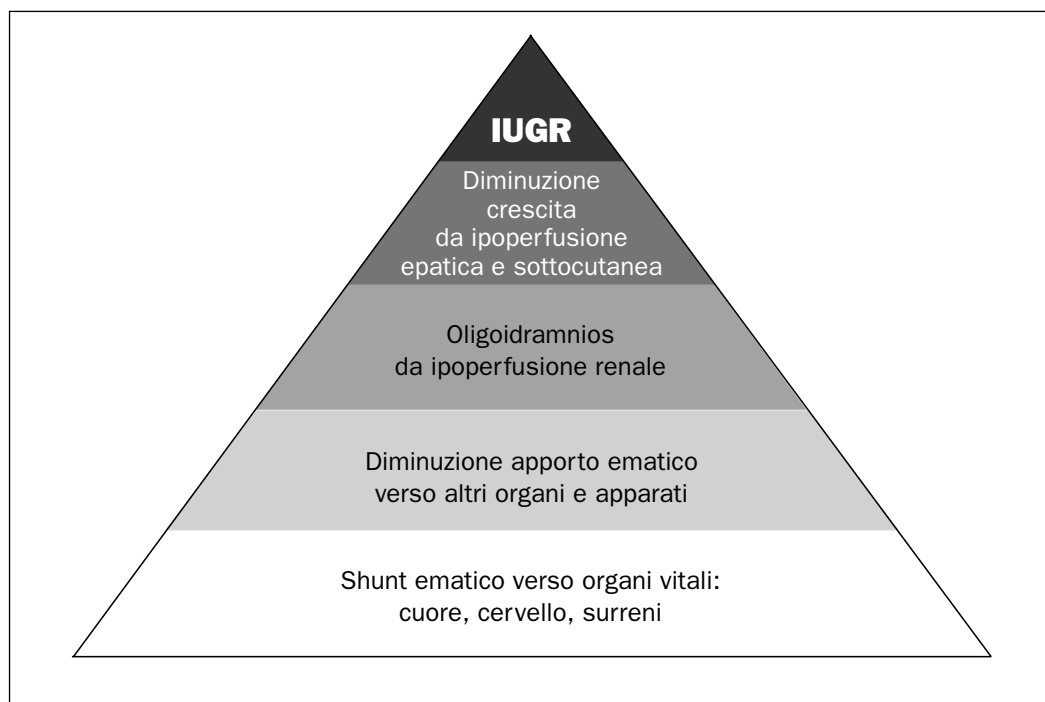
Classificazione dell'anomalia	Principali patologie implicate in FGR
Anomalie di impianto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impianto superficiale (mancata modificazione delle arterie spiraliformi)</li> <li>• Placenta praevia</li> <li>• Placenta accreta</li> </ul>
Anomalie di sviluppo delle membrane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placenta extracoriale</li> </ul>
Anomalie di inserzione del funicolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserzione marginale</li> <li>• Inserzione velamentosa</li> </ul>
Anomalie dello sviluppo vascolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corangioma</li> </ul>
Anomalie di sviluppo dei villi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit dei villi terminali</li> </ul>
Anomalie genetiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mosaicismo</li> </ul>

Da questo momento in avanti, per far fronte alle crescenti esigenze del feto, la placenta subisce al suo interno delle modificazioni qualitative che la porteranno sia ad aumentare la superficie di scambio tra madre e figlio, sia a ottimizzare l'efficacia degli scambi. I villi coriali, infatti, vanno incontro a maturazione, generando villi terminali quasi completamente costituiti da capillari, ricoperti da un sottilissimo strato di trofoblasto. A questo livello, il sangue materno e il sangue fetale, pur non entrando mai in diretto contatto, riescono a scambiare molto facilmente gas e nutrienti.

Non sempre però il processo di placentazione si svolge regolarmente e in modo completo. Un difetto della modalità di impianto e/o un difetto di sviluppo e di maturazione dell'albero villare della placenta comportano una riduzione degli scambi gassosi e di apporto di sostanze nutritive al feto, da cui può risultare una sofferenza fetale cronica che si manifesta con restrizione di crescita intrauterina e/o morte fetale.

Il rallentamento della crescita fetale è la diretta conseguenza della patologia placentare: la ridotta disponibilità di substrati e l'ipossiemia portano il feto a ridistribuire il circolo per salvaguardare gli organi nobili quali il sistema nervoso centrale e il miocardio, penalizzando organi e distretti meno rilevanti durante la vita intrauterina (fegato, reni, apparato muscolo-scheletrico, polmoni); ciò comporta una riduzione dei depositi epatici di glicogeno e del pannicolo sottocutaneo fetale. Il rallentamento della crescita della circonferenza addominale ne è la caratteristica manifestazione.

La figura 11.1 riassume gli eventi che si verificano durante il processo di ridistribuzione del circolo fetale (*brain sparing*).



**Figura 11.1**  
Effetti del *brain sparing* fetale

Tabella 11.3  
Segni anatomici, liquido amniotico e tipo di iposviluppo in relazione alla causa di FGR

	Anomalie cromosomiche	Infezione	Patologia placentare	Feto costituzionalmente piccolo
Anatomia fetale	Possibili malformazioni associate alla specifica cromosomopatia	Normale; talora alterata (patologie SNC, calcificazioni, epato-splenomegalia)	Normale	Normale
Liquido amniotico	Normale (a volte aumentato, in base alla malformazione associata)	Aumentato	Ridotto	Normale
Tipo di iposviluppo	Precoce, generalmente simmetrico (eccettuate le triploidie)	Simmetrico	Asimmetrico, si aggrava nel tempo	Crescita armonica, generalmente ai limiti inferiori della normalità

Alla luce di quanto fino ad ora esposto, relativamente alle cause di restrizione della crescita, nella tabella 11.3 sono riportati alcuni criteri la cui valutazione può essere di ausilio nella diagnosi differenziale

La distinzione della restrizione di crescita in simmetrica e asimmetrica può essere utile per identificare il periodo d'azione dei diversi meccanismi eziopatogenetici.

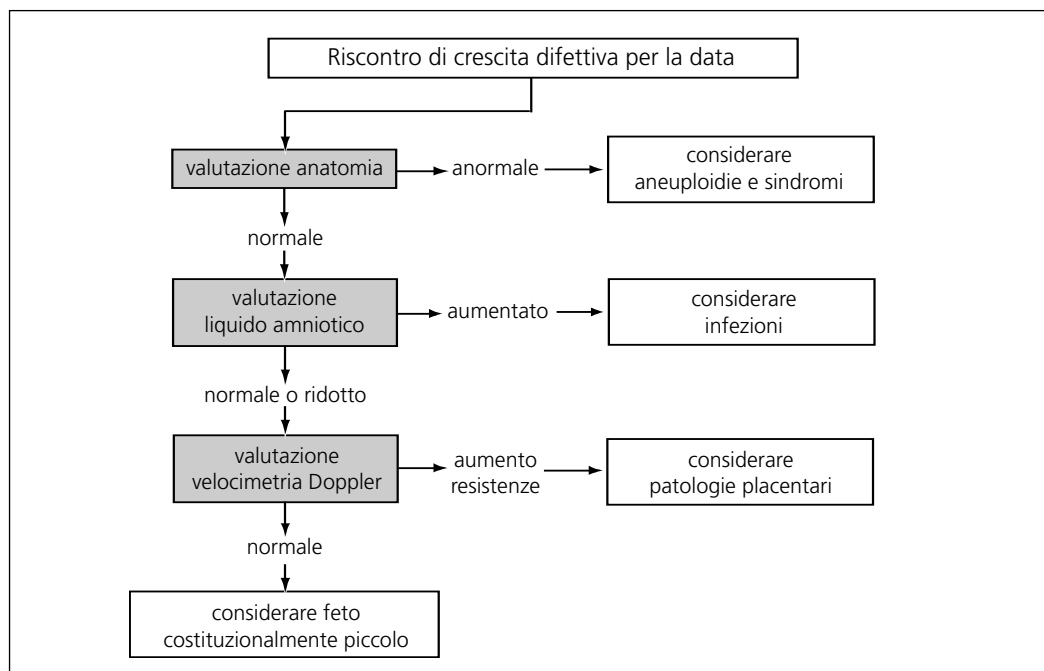
Si può genericamente considerare che le anomalie cromosomiche e le sindromi genetiche influenzino la crescita sin dal primo periodo della gestazione, comportando una restrizione di crescita simmetrica, mentre le cause placentari si esplicano tardivamente comportando una restrizione di crescita asimmetrica. Questa classificazione non va però estremizzata e il tipo di iposviluppo non può indicare in assoluto la causa sottostante: va infatti ricordato, ad esempio, che le anomalie cromosomiche possono avere una espressione fenotipica variabile nel tempo e in alcuni casi (come la triploidia) presentano una restrizione asimmetrica, mentre danni placentari molto gravi ed estesi possono a volte esplicitarsi precocemente con restrizione simmetrica.

Nella figura 11.2 si espone la proposta di un algoritmo diagnostico per l'identificazione delle cause di ridotto accrescimento.

La diagnosi

Come già precedentemente esposto, la crescita fetale è un processo dinamico e ogni feto ha le proprie potenzialità.

Se non sono stati effettuati controlli nel corso della gravidanza, alla nascita è possibile ipotizzare le condizioni di nutrizione durante la vita fetale confrontando il peso al parto rispetto all'epoca gestazionale, secondo curve di riferimento specificatamente adottate (neonati piccoli per l'epoca gestazionale). Un parametro più accurato è l'indice ponderale, che mette in relazione il peso alla lunghezza del neonato e si considera patologico quando è inferiore a 2.32.

**Figura 11.2**

Algoritmo diagnostico delle cause di restrizione di crescita fetale

Il puro peso alla nascita non può però essere considerato un parametro sufficiente per l'identificazione della restrizione di crescita in utero: va infatti verificata l'evoluzione temporale dei parametri antropometrici fetali durante la gestazione, al fine di comprenderne l'andamento.

Per identificare correttamente i feti con restrizione di crescita è *indispensabile* una datazione certa della gravidanza. L'anamnesi ci fornisce la data dell'ultima mestruazione e/o del concepimento; l'ecografia del primo trimestre è dirimente in caso di ultima mestruazione ignota o incerta.

#### La datazione corretta

La datazione corretta della gravidanza è un fattore cruciale per poter stabilire correttamente la presenza e l'entità del difetto di crescita. Può essere stimata ecograficamente, nel I trimestre, mediante la misurazione della lunghezza cranio-caudale (CRL).<sup>257</sup> Il CRL, per essere attendibile e preciso, va misurato quando l'embrione si trova in una posizione neutra (non deve quindi essere né iperflesso né iperesteso), in sezione sagittale. Va effettuata una ridatazione della gravidanza *solo* nei casi in cui le dimensioni dell'embrione non rientrino nei range di normalità dei parametri di riferimento e quando la differenza tra l'età gestazionale ecografica e l'epoca anamnestica sia uguale o superiore a una settimana.<sup>257</sup>

Dopo le 12 settimane può essere utilizzato come parametro di riferimento il diametro biparietale (BPD).

L'ecografia del II trimestre può essere utile per la datazione, se non effettuata precedentemente. Il parametro utilizzato è il BPD, eventualmente integrato con altre misurazioni (circonferen-

za cefalica, lunghezza del femore, diametro trasverso del cervelletto). La ridatazione può essere effettuata quando i valori riscontrati non rientrano nei limiti delle curve di normalità utilizzate o se la differenza tra l'epoca ecografica e anamnestica sia uguale o superiore a 2 settimane.<sup>257</sup> La ridatazione ecografica può essere effettuata entro le 20-22 settimane gestazionali.

Nell'ecografia del III trimestre si effettua una valutazione dei parametri antropometrici fetali, ma la biometria relativa a quest'epoca di gravidanza non deve *mai* essere utilizzata per la datazione della gravidanza. Discrepanze rispetto all'atteso e rispetto ai precedenti controlli indicano dei deficit di crescita e vanno quindi presi in seria considerazione. Se l'esame del III trimestre rappresenta il primo controllo effettuato in gravidanza e il periodo di amenorrea è ignoto, bisognerebbe effettuare una stima dell'epoca sulla base complessiva di tutti i dati clinici disponibili e ripetere comunque una valutazione biometrica a breve distanza (2-3 settimane) per verificarne l'andamento temporale.<sup>257</sup>

#### La valutazione clinica manuale

La misurazione della lunghezza sinfisi-fondo è un metodo semplice e a basso costo per il monitoraggio della crescita fetale in gravidanza.<sup>258-261</sup> La metodica si basa sulla misurazione longitudinale in centimetri della distanza tra il margine superiore della sinfisi pubica e il fondo uterino.

La validità e la riproducibilità della misurazione sono condizionate da diversi fattori quali ad esempio le caratteristiche staturo-ponderali materne, la posizione assunta dalla donna durante la misurazione (sdraiata o semiseduta), il grado di riempimento vescicale e alcune caratteristiche fetali (come la quantità di liquido amniotico). Alcuni autori hanno rilevato un'ampia variabilità del valore di sensibilità (27-86%) e una scarsa riproducibilità (inter- e intra-osservatore). La misurazione rappresenta, nonostante tali limiti, una metodica utile per porre il sospetto di restrizione di crescita e per monitorare la gestazione nell'intervallo di tempo tra l'ecografia del II e III trimestre e tra l'ecografia del III trimestre e il termine di gravidanza.

#### La valutazione ecografica

Il parametro di riferimento per l'identificazione ecografia della restrizione di crescita è la biometria addominale. Data l'importanza che riveste la valutazione di questo parametro, la sua misurazione deve essere effettuata correttamente, secondo precisi criteri: sezione trasversa dell'addome del feto, perpendicolare al suo asse longitudinale; nella scansione devono essere presenti contemporaneamente: una vertebra, la bolla gastrica e un tratto della vena ombelicale. La misurazione può essere effettuata a partire dai diametri antero-posteriore e latero-laterale dell'addome o tramite la traccia automatica della circonferenza; in ogni caso i calibri vanno posizionati sui margini esterni, sempre comprendendo anche la cute.

Viene definito FGR un feto con circonferenza addominale inferiore al 10° percentile<sup>236 237 262</sup> o con una diminuzione di oltre 40 percentili rispetto al controllo precedente.<sup>263-265</sup>

La restrizione di crescita fetale non è sinonimo di neonato di basso peso per l'età gestazionale. Per comprendere la differenza è necessario far riferimento all'andamento della curva di crescita in gravidanza. Un peso a termine di 3.000 g è adeguato per un feto cresciuto regolarmente, mentre è indice di restrizione di crescita in un feto che sia passato dal 90° al 40° percentile. Questo secondo feto infatti, pur presentando un peso normale per l'epoca di gestazione, ha modificato il suo metabolismo e il suo circolo probabilmente a causa di un insulto che ne ha modificato il potenziale originale, comportando un rallentamento della crescita. Il feto in cui sia stata evidenziata una diminuzione dei percentili di crescita presenta un aumentato

rischio di mortalità e morbosità. Questo è il razionale che ha spinto il gruppo di studio SIGO «nuove tecnologie biofisiche» a introdurre la definizione della «diminuzione dei percentili» nella diagnosi di FGR.

Per l'identificazione dei feti con restrizione di crescita è necessario fare riferimento a nomogrammi adeguati: per la popolazione italiana possono essere utilizzate le curve di crescita nazionali,<sup>266</sup> anche se sarebbe auspicabile l'utilizzo di curve specifiche da parte di ogni centro, data la dimostrazione, anche in Italia, di differenze significative in base alla regione considerata.<sup>267</sup>

Poiché attualmente molte società sono multiethniche, è stato proposto l'utilizzo di curve di crescita personalizzate («customized»)\* che stimino il potenziale di crescita fetale in base al sesso e ai parametri costituzionali materni all'inizio della gravidanza (altezza, peso, parità ed etnia). L'utilizzo di queste curve ha il vantaggio di identificare i veri feti con restrizione di crescita, escludendo invece i bambini piccoli di costituzione, che spesso vengono considerati piccoli per l'epoca di gestazione solo perché «non conformi» alle curve italiane (etnia differente) o perché non si considera il potenziale di crescita originale (feti costituzionalmente piccoli, figli di genitori di bassa statura). I feti piccoli di costituzione sono sani, hanno regolari scambi gassosi e nutrizionali e non presentano modificazioni compensatorie di circolo, hanno quindi un rischio di natimortalità pari alla popolazione generale e, di conseguenza, non necessitano del monitoraggio intensivo, indicato per i piccoli con FGR da causa placentare.

Lavori recenti<sup>269 270</sup> dimostrano che la popolazione di feti con crescita ridotta, identificati mediante le curve di crescita personalizzate, presenta un tasso di esiti avversi (morte in utero, apgar inferiore a 4, ricovero in terapia intensiva, ecc.) superiore alla popolazione identificata con le curve di riferimento standard. Se si esclude, infatti, la quota di feti «costituzionalmente piccoli ma sani» si ottiene la vera popolazione di feti con restrizione di crescita e veramente a rischio di esiti sfavorevoli. Questa popolazione presenta un odds ratio di 6,1 per la morte in utero, rispetto all'odds ratio di 1,2 della popolazione dei feti identificati dalle curve standard.

### Monitoraggio del feto con restrizione della crescita

In considerazione del maggior rischio di mortalità e morbosità perinatale, il feto con restrizione di crescita necessita di un monitoraggio intensivo dell'accrescimento e del benessere.

- Il *monitoraggio della crescita* può essere effettuato con valutazioni biometriche seriate. Per ottenere un risultato attendibile, considerando l'andamento temporale della crescita fetale, il margine di errore nell'acquisizione corretta della misura e la variabilità intra e interoperatore, è indicato acquisire le misurazioni antropometriche fetali a scadenze circa quindicinali.
- Il *profilo biofisico* è una metodica ecografica di valutazione contemporanea di multipli parametri fetali, indicatori dello stato di ossigenazione. Questa valutazione fornisce quindi informazioni riguardo la presenza di ipossia (acuta o cronica), o riguardo l'aggravarsi delle condizioni di feti a rischio (come ad esempio in caso di FGR). I parametri da valutare sono: la presenza di movimenti attivi fetali (almeno tre distinti movimenti durante un'osservazione di 30 minuti), la presenza di movimenti respiratori (almeno un episodio di almeno 30 secondi durante un'osservazione di 30 minuti), il tono fetale (almeno un episodio di estensione-flessione degli arti), la quantità di liquido amniotico (almeno una falda con asse di

---

\* Il software di calcolo è disponibile presso il sito [www.gestation.net](http://www.gestation.net).

2×2 cm in due proiezioni perpendicolari in un'area libera da cordone ombelicale). In una revisione sistematica Cochrane<sup>271</sup> risulta però che non ci sono ancora sufficienti dati disponibili per valutare la reale efficacia dell'utilizzo del profilo biofisico fetale nel migliorare l'outcome perinatale. In uno studio osservazionale<sup>272</sup> è stato comunque riscontrato che, nelle gravidanze ad alto rischio, il profilo biofisico fetale ha un buon valore predittivo negativo: la morte fetale intrauterina è rara in gravidanze con profilo biofisico normale.

- La *velocimetria Doppler*. Il difetto placentare presente nelle gravidanze con restrizione di crescita, può comportare anomalie del compartimento vascolare materno e/o fetale. Il difetto di invasione trofoblastica e la conseguente insufficiente modificazione dei vasi uterini sono alla base dell'aumento degli indici Doppler di resistenza o della persistenza dell'incisura protodiastolica a livello delle arterie uterine. Le anomalie del tono vascolare e l'obliterazione dei vasi villari fetali comportano un aumento di resistenza a carico delle arterie ombelicali. I parametri di valutazione del flusso in *arteria ombelicale* (pulsatility index, PI, e/o resistance index, RI) possono essere considerati marcatori di «funzionamento» placentare. Un incremento di questi indici può infatti suggerire la presenza di resistenze placentari aumentate. Il monitoraggio nel tempo degli indici di resistenza è utile nella sorveglianza del feto con FGR; è stata infatti dimostrata una correlazione diretta tra resistenze ombelicali e valori di pH, pCO<sub>2</sub> e lattati nel sangue fetale prelevato mediante funicolocentesi.<sup>273 274</sup> Il progressivo deterioramento della funzionalità placentare porta al progressivo peggioramento degli indici di resistenza ombelicali. In caso di Doppler ombelicale alterato, la valutazione degli indici di resistenza nell'*arteria cerebrale media* è un importante indicatore dei meccanismi di compenso fetale. Lo stato di ipossia cronica presente in questi feti, infatti, è in grado di attivare i chemocettori comportando una ridistribuzione del circolo fetale, di cui la diminuzione delle velocità telediastoliche in arteria cerebrale media è testimonianza. I vasi venosi (*vena ombelicale* e *dotto venoso*) sono il ponte tra sangue ossigenato materno e cuore fetale. La vena ombelicale presenta normalmente un flusso continuo, mentre il dotto venoso presenta normalmente un'onda trifasica. L'alterazione del profilo delle loro onde è più frequentemente associata a esiti avversi.
- La *cardiotocografia*. L'uso della cardiotocografia, inserito in un contesto di metodiche integrate di sorveglianza fetale, può essere utile nella valutazione del feto con FGR.<sup>275</sup> È necessario ricordare comunque che si tratta di una valutazione soggettiva, gravata da una consistente variabilità interoperatore.<sup>276</sup> In caso di FGR, inoltre, l'interpretazione del tracciato può risultare ancora più difficoltosa per le caratteristiche dovute ai meccanismi di adattamento fetale. In una fase ancora di compenso si può infatti già osservare una riduzione della variabilità a lungo e breve termine e una riduzione delle grandi accelerazioni. Con il proseguire della gestazione e con il peggioramento delle condizioni fetali, il tracciato cardiotocografico può arrivare a mostrare assenza della variabilità e decelerazioni. La cardiotocografia computerizzata rende obiettiva l'interpretazione dei dati e fornisce informazioni sulla variabilità a breve termine; è quindi un valido ausilio nei casi di ridotta variabilità difficilmente interpretabili dall'operatore.<sup>276</sup>

### **Evoluzione in utero delle condizioni del feto con restrizione della crescita**

La presenza di elevate resistenze di flusso placentare e la diminuzione del trasporto di gas e nutrienti hanno dei seri effetti sulla circolazione fetale:<sup>277-281</sup> alla diminuzione della velocità telediastolica dell'arteria ombelicale segue una ridistribuzione dell'output cardiaco in favore del ventricolo sinistro per garantire la perfusione del miocardio e del sistema nervoso cen-

trale. Si nota quindi la diminuzione degli indici Doppler a livello dell'arteria cerebrale media (centralizzazione del circolo – *brain sparing*). Gli indici di resistenza dell'arteria ombelicale peggiorano nel tempo: si passa da un flusso ridotto in diastole a un flusso assente, fino ad arrivare a un'inversione del flusso. Prosegue in questo periodo il tentativo di compenso fetale: centralizzazione del circolo con dilatazione della arteria cerebrale media, fino ad arrivare alla dilatazione del dotto venoso. Le modificazioni dei vasi venosi indicano l'incapacità dei vasi arteriosi di garantire i meccanismi compensatori e di supportare ulteriormente il cuore. Il progressivo fallimento dei meccanismi di compenso si manifesta con alterazioni degli indici Doppler venosi: dotto venoso con riduzione dell'onda relativa alla contrazione atriale di fine diastole (onda «a»), dotto venoso con flusso invertito, fino ad arrivare alla pulsazione della vena ombelicale. La vena ombelicale è il vaso che risente per ultimo delle modificazioni pressorie nell'atrio destro e normalmente ha un flusso continuo; la presenza quindi di un flusso pulsatile, associato alla riduzione del flusso telediastolico nel dotto venoso, rappresenta un drammatico indice di compromissione fetale, indicativo di un imminente scompenso cardiaco destro e considerato quindi segno «preterminale». Si può assistere contemporaneamente ad una normalizzazione dei valori dell'arteria cerebrale media precedentemente vasodilatata. È ipotizzato che la perdita della vasodilatazione cerebrale sia dovuta all'instaurarsi di edema cerebrale che comporta una compressione dei vasi e quindi un aumento delle resistenze al flusso; potrebbe però anche essere dovuta ad una vasocostrizione indotta da uno squilibrato rapporto tra fattori regolatori (trombossano-prostaciclina). In ogni caso, il significato di tale evento è la perdita totale della funzione autoregolatrice di compenso.

Parallelamente alle modificazioni circolatorie, per effetto della centralizzazione del circolo e riduzione della perfusione renale, si osserva una progressiva diminuzione del volume di liquido amniotico fino ad arrivare all'anidramnios. Le modificazioni della tensione di ossigeno causate da alterazione dei processi di trasporto si manifestano inoltre con progressiva diminuzione dei movimenti globali fetali, dei movimenti respiratori e del tono e con diminuzione, fino all'assenza, di variabilità della frequenza cardiaca, registrata mediante la cardiotocografia. Quando le alterazioni descritte comportano una riduzione critica della  $pO_2$  e del pH nel sangue fetale, si ottiene un grave danno d'organo e successivamente si arriva alla morte del feto.

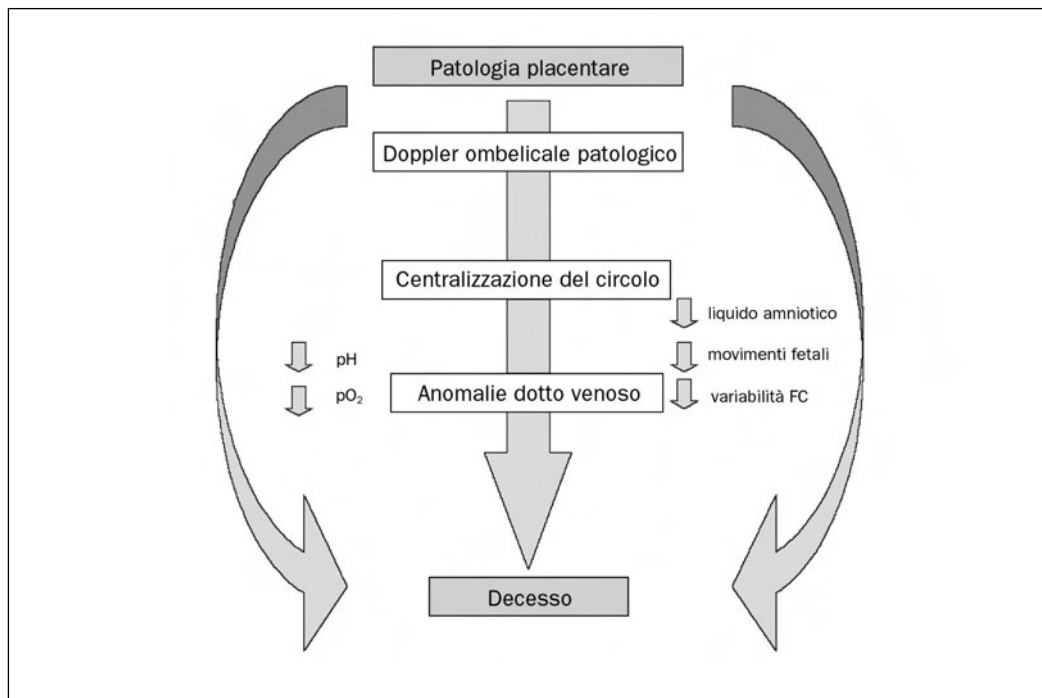
La figura 11.3 riassume gli eventi che portano al decesso.

Molti studi hanno cercato di definire con precisione la sequenza degli eventi e quale sia il miglior test da utilizzare per la scelta del momento del parto e la riduzione delle complicanze perinatali, ma questa scelta è a tutt'oggi incerta, soprattutto in situazioni di estrema prematurità. È stimato che i neonati con restrizione di crescita abbiano un rischio di morte variabile tra il 5% e il 18% in caso di flusso diastolico ombelicale assente o invertito, ma Doppler venoso normale; il rischio raddoppia in caso di anomalie Doppler del dotto venoso.

L'utilizzo del Doppler dell'arteria ombelicale nella conduzione clinica dei feti con restrizione di crescita si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità perinatale; questo dato è confermato da una review Cochrane<sup>282</sup> nella quale sono stati analizzati 11 studi per un totale di circa 7.000 gravidanze: l'utilizzo del Doppler nelle gravidanze a rischio rappresenta un valido ausilio per il monitoraggio fetale e può influire sulla riduzione della mortalità perinatale.

### La diagnosi precoce

Non esistendo ancora delle terapie efficaci per prevenire l'insorgenza di FGR o per trattare in utero i feti affetti, il miglior vantaggio attualmente si ottiene dall'identificazione precoce delle gravidanze a rischio.

**Figura 11.3**

Successione degli eventi nella rete causale associata al decesso del feto con ridotto accrescimento

La *velocimetria Doppler delle arterie uterine* è indicativa del corretto sviluppo placentare e delle avvenute modificazioni a livello delle arterie spiraliformi. Un processo di placentazione corretto permetterà di avere un flusso adeguato in diastole, con indici di resistenza (pulsatility index, PI; resistance index, RI) ridotti e profilo dell'onda adeguato (privo di incisura protodiastolica).

L'utilizzo della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre di gravidanza ha una sensibilità del 60-80% nell'identificare le gravidanze a rischio di pre-eclampsia e/o ritardo di crescita grave.

Pur non essendo suggerita come test di screening nella popolazione generale dalle linee-guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (SIEOG), viene comunque identificata quale valido ausilio nella predittività del ritardo di crescita, e qualora il ritardo di crescita fosse già insorto, quale strumento per la verosimile identificazione della causa (un ritardo di crescita con velocimetria Doppler uterina nella norma non è dovuto, in genere, a patologia placentare).

In questi ultimi anni si sono intensificati studi riguardanti le modificazioni emodinamiche materne in relazione alla pre-eclampsia e alla restrizione di crescita.<sup>283-286</sup> In una gravidanza fisiologica, l'organismo materno va incontro a importanti cambiamenti atti a garantirne la corretta evoluzione: aumento del volume plasmatico, redistribuzione del flusso ematico, aumento della normale funzione cardiaca. Il razionale di questi lavori si basa sull'ipotesi che l'assenza di una corretta risposta cardiovascolare materna, in caso di anormale invasione trofoblasti-

ca, possa lentamente determinare una riduzione della perfusione placentare correlata con la restrizione di crescita.<sup>283</sup>

Un *esame ecocardiografico materno* può valutare frequenza, gittata, portata cardiaca e resistenze vascolari totali. Modificazioni di questi parametri sembrano essere correlate con pre-eclampsia e FGR; sembra inoltre che anomalie a tale riguardo siano identificabili già nel primo trimestre.<sup>286</sup> La valutazione della funzione cardiaca materna potrebbe quindi diventare un test di screening sensibile per l'identificazione precoce delle gravidanze a rischio.

Il crescente interesse per la stima precoce del rischio di aneuploidie mediante l'utilizzo combinato di metodica ecografica (valutazione della translucenza nucale) e biochimica (valutazione della porzione libera di gonadotropina corionica «free bHCG» e di proteina plasmatica A associata alla gravidanza «PAPP-A») ha permesso di identificare l'associazione tra bassi *livelli plasmatici materni di PAPP-A* nel primo trimestre e restrizione di crescita intrauterina nel terzo trimestre, in casi privi di anomalie cromosomiche.<sup>287-289</sup> I bassi livelli di PAPP-A, presumibilmente, indicano una difettosa funzione placentare. Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato il ruolo di PAPP-A nella regolazione della quantità di insuline-like growth factor (IGF) bioattiva. Il sistema IGF ha un ruolo gestionale sull'uptake di glucosio e aminoacidi<sup>290</sup> ed è implicato nel controllo autocrino e paracrino dell'invasione trofoblastica nella decidua.<sup>291</sup> Bassi livelli di PAPP-A nel primo trimestre rappresentano quindi un parametro utile per l'identificazione di gravidanze a rischio di restrizione di crescita; la capacità predittiva di questo test rimane alta anche quando viene inserito in una analisi multivariata che consideri, contemporaneamente, il valore di bHCG, l'età materna, l'indice di massa corporea, l'etnia, la parità, il fumo e l'epoca gestazionale al momento del prelievo.<sup>287</sup>

## Modalità del parto

Il travaglio e il parto rappresentano un periodo di stress per ogni feto. In caso di bambini in condizioni basali compromesse e con scarse riserve, come nei feti con restrizione di crescita, questo periodo si può associare a un più alto rischio di complicanze.

La restrizione di crescita, non rappresenta comunque un'indicazione assoluta all'espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo.<sup>237</sup> se i parametri di velocimetria Doppler fetale e la cardiocotografia sono normali, non vi sono controindicazioni assolute al parto per via vaginale.

La modalità del parto deve comunque sempre essere valutata all'interno del quadro complessivo del caso, tenendo conto dell'epoca gestazionale, delle condizioni della cervice uterina, dello stato di salute materno, della presentazione e delle condizioni fetali.<sup>275</sup>

In caso di FGR da causa placentare, il travaglio può aggravare lo stato di ipossia cronica con episodi di ipossia acuta, causati sia dal cattivo funzionamento della placenta che dalla compressione del funicolo per l'oligoidramnios spesso presente.

In caso di travaglio, il monitoraggio cardiocotografico deve essere continuo,<sup>237 275</sup> al fine di prevenire la mortalità perinatale. Di ausilio per una miglior sorveglianza può essere anche l'analisi elettrocardiografica del segmento ST.<sup>292</sup>

Il parto, indipendentemente della modalità, deve avvenire in un centro attrezzato, fornito di tutti i supporti tecnici e di personale competente nell'eventuale rianimazione e stabilizzazione di questi neonati.<sup>237 276</sup>

## Conclusioni

Il principale fattore di prevenzione della morte in utero dei feti con restrizione di crescita, al momento, è rappresentato dall'identificazione dell'iposviluppo stesso. La mancata diagnosi

di accrescimento ridotto non consente infatti di mettere in atto i processi di monitoraggio che permettono di valutare il benessere fetale, evitando di arrivare a quella fase di scompenso totale che precede la morte. Le decisioni riguardo il timing del parto devono comunque sempre considerare il bilancio tra i rischi/conseguenze della nascita prematura e il rischio di morte intrauterina.

I meccanismi compensatori messi in moto dal feto nel corso della gravidanza spiegano anche alcune patologie neonatali a cui spesso si assiste: oltre ai problemi della prematurità (emorragie cerebrali, distress respiratorio, ipoglicemia, ecc.) sono presenti i danni della crescita ridotta. La centralizzazione del circolo, che ha permesso in gravidanza di salvaguardare gli organi nobili, ha sacrificato la vascolarizzazione addominale con possibile danno epatico (transaminasi elevate), ha comportato un ipoafflusso intestinale (rischio di enterocolite necrotizzante), ha ridotto la vascolarizzazione renale (anidramnios nel feto-anuria nel neonato, ecc.).

Riassumendo, come suggerito nelle linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologist, il feto deve essere fatto nascere se il rischio di morte intrauterina eccede il rischio di morte neonatale; in molti casi questi rischi restano comunque difficili da stimare e il timing del parto deve essere individualizzato. Una nascita precoce deve tenere conto di tutte le sequele legate alla prematurità; una nascita dilazionata nel tempo deve considerare le sequele neurologiche da ipossia e acidosi intrauterina e il rischio di decesso in utero o post-natale.

---

### Elementi per l'audit clinico della restrizione della crescita fetale

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

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

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

#### *Rischio di ricorrenza*

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

---

## *Incidenti del cordone ombelicale\**

### **Il cordone ombelicale**

Il cordone ombelicale o funicolo è la formazione anatomica che connette l'embrione-feto alla placenta. Normalmente ha aspetto liscio, gelatinoso, bianco-madreperlaceo, struttura cilindrica con calibro regolare, decorso per lo più elicoidale, è semirigido, flessibile e molto resistente.<sup>293</sup> È rivestito completamente dall'amnios, al suo interno è alloggiato, immerso nella «gelatina di Wharton», un fascio di vasi sanguigni: i vasi ombelicali che permettono gli scambi tra il feto e la madre garantendo la corretta nutrizione e ossigenazione del feto. Sono rappresentati da una vena ombelicale, che porta sangue arterioso dalla placenta al feto, e da due arterie ombelicali che portano sangue venoso dal feto alla placenta, caratterizzate da spesse pareti vascolari muscolari.<sup>294</sup>

La gelatina di Wharton<sup>295</sup> è una sostanza molto particolare che aumenta con l'età gestazionale; è costituita da uno stroma lasso, un particolare tipo di tessuto connettivo a carattere «gelatinoso» detto anche «mucoso», ha un aspetto gelloide, essendo composta in prevalenza dalla componente amorfa della sostanza extracellulare (acido ialuronico e carboidrati comprendenti gruppi glicosilici e mannosilici), con irrilevante presenza delle fibre di collagene; maturo perché le poche cellule che lo costituiscono sono cellule già differenziate (in particolar modo fibrociti) e non semplici cellule mesenchimali. La sua funzione principale è quella di proteggere i vasi dalla compressione, particolarmente durante le contrazioni uterine; inoltre, la capacità di modellarsi se sottoposta a pressione la rende una struttura ideale per regolare la consistenza del cordone ombelicale e garantire la normale pervietà dei vasi ematici in esso contenuti. La gelatina di Wharton è distribuita lungo il cordone in maniera non del tutto regolare, in alcuni punti può presentare dei rigonfiamenti, delle concrezioni denominati nodi falsi, perché ricordano l'aspetto di un nodo; in altri, la sottigliezza della gelatina di Wharton può consentire di vedere i vasi ematici sottostanti. I nodi falsi possono anche essere rappresentati da varici dei vasi ombelicali (soprattutto della vena ombelicale), causati da una loro eccessiva lunghezza rispetto al cordone.

### Origine e formazione del cordone

Il cordone ombelicale ha origine dall'evoluzione del peduncolo d'attacco. Nelle prime fasi della gravidanza contiene due arterie e due vene, ma già durante il secondo mese, la vena ombelicale di destra va in involuzione atrofizzandosi, facendo sì che nel cordone rimangano due arterie e una vena.<sup>294</sup> A 16 settimane di gravidanza, i rispettivi diametri delle arterie e della vena ombelicale sono in media di 1,2 mm e 2,0 mm; a termine le arterie hanno un diametro di circa 4 mm, che risulta incrementato in prossimità della placenta; la vena invece, ha un diametro di circa 7-8 mm (i diametri sono riferiti a situazione intrauterina).

Macroscopicamente, sul versante fetale della placenta sono ben visibili le principali diramazioni dei vasi ombelicali nel piatto coriale. Nel 96% dei casi,<sup>296</sup> nei 2 cm di cordone prossimi all'inserzione placentare le arterie ombelicali risultano tra loro fuse o presentano le cosiddette «anastomosi di Hyrtl», dal nome dell'autore che per primo le studiò nel 1870.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Antonella Barbati e Gian Carlo Di Renzo.

### Dimensioni del cordone

Al termine della gravidanza è mediamente lungo 55-60 cm;<sup>293</sup> la lunghezza risulta sufficiente ad «accompagnare il feto» nel suo percorso durante il parto vaginale; così, come già suggerito da Leonardo Da Vinci, un cordone fisiologico doveva avere generalmente la stessa lunghezza del feto. A 20 settimane la lunghezza è, in media, di 32 cm e a 35-36 settimane ha quasi raggiunto la sua massima lunghezza, tuttavia anche se molto lentamente, continua a crescere fino a termine. A 40-41 settimane, solo il 6% dei cordoni ombelicali è inferiore a 40 cm. Esiste una curva standard di riferimento per la lunghezza dei cordoni da 34 a 43 settimana di gestazione.<sup>297</sup>

Per quanto riguarda il diametro, esso passa da un valore medio di 2,5 mm all'8ª settimana, a valori di 17-20 mm a termine.

### Inserzione del cordone

Nella maggior parte dei casi (oltre il 90%) il cordone si inserisce nella porzione centrale o paracentrale del disco placentare;<sup>295</sup> in circa il 7% è inserito marginalmente configurando una situazione detta «a racchetta» (inserzione marginale) e in circa l'1% si inserisce sulle membrane libere decorrendo per un breve tratto su queste prima di giungere alla placenta (*inserzione velamentosa*).<sup>294</sup>

### Spiralizzazione

Una caratteristica peculiare del cordone ombelicale è il corso spiraliforme dei suoi vasi<sup>298-300</sup> che viene definito presto in gravidanza e che può essere visualizzato ecograficamente già a 9 settimane di gravidanza.

Varie ipotesi sono state avanzate per spiegarne l'origine: alcune<sup>298</sup> la imputano ai movimenti fetali attivi e/o alla torsione passiva dell'embrione, in base all'evidenza che i cordoni di feti bloccati da briglie amniotiche, presentano una spiralizzazione minima o del tutto assente. Altre teorie<sup>299-301</sup> la riconducono a un possibile diverso rapporto di crescita vascolare tra i vasi ombelicali; a forze emodinamiche fetali, oppure a una diversa configurazione e orientamento dei quattro tipi di fibre muscolari che costituiscono le pareti dell'arteria ombelicale. Non è da escludere una possibile componente genetica, sebbene in una piccola serie di gemelli monozygoti non si riscontri una concordanza nell'indice di spiralizzazione.

La spirale rende il cordone ombelicale una struttura flessibile e forte, fornendo resistenza a forze che potrebbero compromettere il flusso sanguigno.

La spiralizzazione dei vasi ombelicali è generalmente verso sinistra con una frequenza di circa 4-8 volte maggiore rispetto a quella destra; il perché non è noto. I cordoni tendono ad avere un numero maggiore di spirali verso la parte più vicina al feto rispetto alla parte placentare.<sup>302</sup>

È stato osservato che circa il 30% dei cordoni senza spirale incominciano a spiralizzarsi dopo le 20 settimane di gestazione; la perdita della spiralizzazione, invece non è mai stata riscontrata.<sup>303</sup> Nel 2-5% dei cordoni ombelicali la spiralizzazione non è presente.

### Considerazioni generali su aspetti comuni agli incidenti ombelicali

Per le sue caratteristiche strutturali e funzionali, il cordone ombelicale può essere considerato come l'ancora di sopravvivenza del feto; è anche vero però, che questa connessione è nello stesso tempo «critica» in quanto estremamente soggetta, durante la vita intrauterina, a incidenti che ne compromettono la funzionalità; questi sono riconducibili essenzialmente a *ostruzione e/o interruzione* del flusso sanguigno, dovute più spesso a incidenti «di percorso» che a pa-

tologie proprie. L'ostruzione è generalmente di origine meccanica ed è associata alla compressione dei vasi ombelicali; l'interruzione ha invece in genere, origini traumatiche.

Nella maggior parte degli incidenti del cordone (nodi veri, giri intorno al collo, costrizioni, torsioni), si tratta di alterazioni meccaniche che possono verificarsi in seguito a qualsiasi tipo di forza che comprime i vasi, compromettendo il benessere del feto in maniera più o meno grave.<sup>304-308</sup> In genere, queste anomalie non provocano una permanente ostruzione del circolo, ma solo temporanee compressioni che si verificano più spesso durante il travaglio di parto, provocando in genere solo un rallentamento del battito cardiaco fetale.

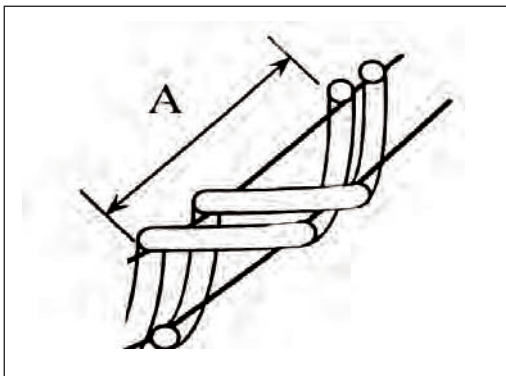
Una compressione parziale, se presente per molte settimane o mesi, può causare un'*ostruzione cronica* del flusso sanguigno, provocando al feto seri danni neurologici e/o un ritardo di crescita, fino a morte endouterina fetale (MEF).<sup>309-316</sup> L'ostruzione cronica inizialmente porta a una stasi venosa e può in ultimo portare a un danno endoteliale e successiva trombosi.<sup>317-318</sup>

L'*ostruzione acuta* si verifica più spesso al momento del parto (ad esempio, un nodo vero che può stringersi quando il feto discende verso il canale cervicale). La vena ombelicale risulta maggiormente colpita rispetto alle arterie; si ha quindi una congestione vascolare della placenta e, se l'ostruzione è grave, si ha ipovolemia e anemia fetale. Al momento del parto si può verificare anche una patologia acuta per l'interruzione del flusso sanguigno da strappamento per parto precipitoso, brevità assoluta di funicolo, rottura di formazioni vascolari anomale. Studi Doppler confermano che la compressione del cordone ostacola il ritorno venoso.

Spiralizzazione anomala e indice di spiralizzazione (coiling)

È ormai ben documentato che una spiralizzazione anomala<sup>306-307</sup> è associata a un esito perinatale sfavorevole.<sup>319-321</sup>

Una spirale ombelicale è definita come un giro completo di 360° dei vasi ombelicali. Edmonds<sup>298</sup> nel 1954 fu il primo a descrivere il metodo per quantificare questo indice, rivisto e semplificato da Strong<sup>322</sup> nel 1994; è dato dal rapporto tra il numero di spirali osservate/lunghezza totale del cordone. Il normale indice di spiralizzazione ombelicale/ (umbilical coiling index, UCI) è 1 spirale/5 cm cioè una media (SD) di 0,17 (0,009) spirali/cm. Il 10° e 90° percentile dell'UCI corrispondevano a 0,07 e 0,30 spirali/cm. La determinazione ecografia dell'indice di spiralizzazione proposta da Degani<sup>323</sup> prevede la misurazione in cm della lunghezza (A) di una singola spirale dell'arteria ombelicale, eseguita in 3 segmenti diversi al fine di ottenere un valore medio. L'UCI viene ricavato dal rapporto inverso 1/A. L'indice così calcolato ben si correla con quel-



**Figura 11.4. Calcolo dell'indice di spiralizzazione (coiling o UCI)**

La determinazione dell'indice di spiralizzazione prevede la misurazione in cm della lunghezza (A) di una singola spirale dell'arteria ombelicale, eseguita in 3 segmenti diversi al fine di ottenere un valore medio. L'UCI viene ricavato dal rapporto inverso 1/A

lo riscontrato nel post-partum, ma il valore di quest'ultimo risulta generalmente più basso (perché in questo caso il cordone manca della parte più vicina al feto, quella più spiralizzata).

Non sono completamente note le cause di una spiralizzazione anomala, ma esistono teorie che spiegano la spiralizzazione in relazione all'attività fetale. Un'ipospiralizzazione rifletterebbe l'inattività fetale, mentre una marcata spiralizzazione ne indicherebbe l'iperattività. Strong<sup>322</sup> per primo, mise a confronto i neonati con cordone ombelicale non spiralizzato con i controlli e riportò un significativo aumento dell'incidenza di morti endouterine, parto pretermine, distress fetale, decelerazioni fetali e anomalie cariotipiche. Ulteriori studi confermavano questi dati.<sup>321 323-325</sup>

D'altro canto, una spiralizzazione eccessiva (definita da un UCI  $\geq 0,3$  spirale/cm), ritenuta potenzialmente ostruttiva per il flusso sanguigno attraverso i vasi ombelicali, è stata associata a parto pretermine, morte fetale, asfissia fetale, ipossia cronica fetale. Essa è riscontrata più frequentemente in cordoni con costrizione e con lunghezze eccessive, condizioni entrambe associate ad esito sfavorevole. Anche la sola spiralizzazione a destra è ritenuta da alcuni autori associata a effetti deleteri.

In un'indagine eseguita su 1.329 cordoni, gli autori<sup>306</sup> riscontrano anomalie della spiralizzazione nel 34% dei casi: il 21% ha un UCI superiore alla media (iperspiralizzato) e il 13% inferiore (ipospiralizzato). Le principali correlazioni cliniche trovate nei cordoni iperspiralizzati sono: morte fetale (37%) complicanze nel parto (14%), ritardo di crescita (10%) e corionamniosite (10%). Nei cordoni ipospiralizzati, la frequenza di queste patologie è rispettivamente del 29%, del 21%, del 15% e del 29%.

Un'anomalia nella spiralizzazione è uno stato cronico che si stabilisce nelle prime fasi della gravidanza e può avere sul feto effetti cronici (ritardo di crescita) e/o acuti (complicazioni nel parto e morte fetale). La determinazione dell'UCI potrebbe diventare un indicatore da rilevare routinariamente nella valutazione placentare.

### Costrizione

Si definisce costrizione o coartazione del cordone ombelicale una marcata riduzione del suo diametro.<sup>309-311</sup> Sono riportati eventi sfavorevoli perinatali per costrizioni da 1 a 5 mm di diametro.<sup>326 327</sup> Quando presente, la costrizione è localizzata più di frequente a livello dell'inserzione del cordone al feto<sup>309-313</sup> e nei cordoni lunghi e con elevato UCI.<sup>328</sup> L'eziologia non è nota. Esistono teorie, quali la «stretch ipotesi» secondo la quale la costrizione si verifica durante il II trimestre per eccessivi movimenti fetali. Un'altra teoria correla l'assenza della gelatina di Wharton alla formazione di costrizioni e, quindi, i vasi ombelicali non protetti possono subire gravi compressioni.

Il restringimento dei vasi porta chiaramente ad una diminuzione del flusso di sangue verso il feto che può andare incontro a ritardo di crescita o morte. D'altra parte si è anche ipotizzato che la sua degenerazione possa essere il risultato della costrizione stessa; rimane così tuttora da stabilire se l'assenza della gelatina ne sia la causa o l'effetto. In passato questa lesione è stata considerata solo secondaria a morte fetale, cosa non attendibile dato che si riscontra in meno del 50% delle MEF. Tra i casi riportati in letteratura, le MEF da costrizione del cordone sono datate tra le 23 e le 40 settimane di gestazione.

Uno studio riporta un aumentato rischio di ricorrenza di costrizione in gravidanze successive.<sup>327</sup> La costrizione del cordone ombelicale che porta a MEF può essere anche causata da briglie amniotiche.

Sebbene un restringimento significativo e un'iperspiralizzazione siano stati riconosciuti come cause di MEF, relativamente pochi studi, per la maggior parte case report, sono stati indi-

rizzati su questi argomenti. In un recente lavoro, Peng<sup>328</sup> su un totale di 139 casi di MEF riscontrava 26 casi (19%) di anomalie del cordone ombelicale: 6 casi con costrizione (23%), 6 con iperspiralizzazione (23%) e 14 (54%) con combinazione di entrambe. In tutti i casi di costrizione si osservava una deficienza della gelatina di Wharton. Costrizione e iperspiralizzazione rappresentano due distinte patologie responsabili di morte fetale, spesso riscontrate in associazione tra loro.

### Torsione

Un modesto grado di torsione del funicolo lungo l'asse longitudinale è presente in molti casi ed è considerato il risultato dei movimenti fetali. Occasionalmente la torsione può essere multipla o così marcata da compromettere la circolazione fetale e provocare la morte del feto.<sup>329-331</sup> La si riscontra comunemente associata a costrizione, ma è stata riportata anche in associazione alla presenza di una singola arteria ombelicale. È stato riportato un caso di MEF a 38 settimane di gestazione con una marcata torsione del cordone ombelicale in due punti, a 3 e 7 cm dalla placenta e singola arteria ombelicale.<sup>330</sup>

### Incidenti relativi a lunghezza anomala del cordone

Le conseguenze meccaniche di un cordone anomalo nella sua lunghezza (troppo corto o troppo lungo) sono note da tempo. La misurazione della lunghezza del cordone va eseguita in sala parto sommando le misure dei segmenti relativi al neonato e alla placenta.

Già nel 1922, cordoni inferiori a 32 cm erano definiti come «assolutamente corti». Nel 1985 Naeye<sup>297</sup> pubblicava un lavoro sul significato clinico della lunghezza del cordone ombelicale in cui confermava che una lunghezza di almeno 32 cm (in caso di placenta inserita sul fondo dell'utero) fosse necessaria per prevenire la trazione sul cordone durante il parto vaginale; cordoni più corti possono ritardare l'espletamento della seconda fase del parto (difficoltà nell'impegno, espulsione) e/o causare distacco intempestivo di placenta, inversione d'utero, ernia o rottura del cordone che può risultare in un significativo sanguinamento fetale con conseguenze neurologiche e/o morte. Nella definizione di cordone «assolutamente corto» c'è quindi una ragione pratica, relativa alla lunghezza < 32 cm (per altri autori 30 cm)<sup>332</sup> che non permette il normale espletamento del parto vaginale. Questa complicazione è relazionabile anche ai cordoni «relativamente corti», quelli cioè conseguenti all'avvolgimento ripetuto del funicolo stesso intorno al corpo o al collo del feto. Cordoni «estremamente corti» (meno di 15 cm) presentano, oltre ai problemi suddetti, anche una stretta associazione con anomalie fetali (in particolare difetti della parete addominale, arti, spina dorsale) e altre complicità del sistema nervoso. L'incidenza dei cordoni «assolutamente corti» interessa circa il 2% delle placente a termine.

Per la diagnosi di cordone eccessivamente lungo, non c'è consenso sulla definizione della lunghezza minima di riferimento; essa varia da 70 a 90 cm. Ciò deriva principalmente dalla mancanza di accurate misurazioni eseguite post-partum e da valori sottostimati in sede autoptica. Cordoni eccessivamente lunghi sono presenti nel 4% delle placente. In tali cordoni aumenta la frequenza di nodi veri, prolasso, circolari intorno al collo, giri a bandoliera e iperspiralizzazioni, tutte situazioni che attraverso la compressione dei vasi sanguigni possono produrre un distress fetale. Mediamente un cordone con un giro intorno al collo del feto ha una lunghezza media di 76,5 cm, se con due giri la media è 93,5 cm. Cordoni lunghi sono associati a un aumento significativo di danni neurologici.<sup>297</sup> Cordoni estremamente lunghi e/o spiralizzati richiedono una pressione di perfusione maggiore rispetto ai normali, presentando un'aumentata resistenza al flusso; nei neonati con cordone particolarmente lungo può osservarsi ipertrofia cardiaca.

Come per la spiralizzazione, anche la lunghezza del cordone appare correlata all'attività fetale in utero;<sup>333 334</sup> cordoni corti sono stati riscontrati in associazione a feti con movimenti limitati per: vincoli intrauterini (anomalie uterine, briglie amniotiche); danni neurologici, displasia scheletrica e/o altre anomalie fetali. Anche studi sperimentali su animali hanno dimostrato una associazione tra movimenti fetali e lunghezza del cordone: animali esposti a droghe che rallentano i movimenti fetali, sviluppano cordoni più corti rispetto ai controlli. Stabilire invece una relazione tra lunghezza del cordone e iperattività fetale è più difficile per la mancanza di dati sui movimenti prenatali dei neonati con cordoni lunghi.

Nella determinazione della lunghezza del cordone, viene suggerita anche una componente genetica in quanto madri con una storia di cordone eccessivamente lungo sono maggiormente a rischio di manifestare la stessa anomalia nelle gravidanze successive.

#### Circolare o giro di cordone

L'anomalia più frequentemente riscontrata nel cordone ombelicale è il giro di cordone intorno al collo che si presenta con una incidenza pari al 15-20% delle gravidanze. Più raramente possono riscontrarsi giri multipli anche se in letteratura sono stati riportati fino a 8 giri di cordone intorno al collo.

Essi possono circondare il collo in maniera aperta o chiusa, quest'ultima con conseguenze molto più gravi e comunque possono interessare anche le estremità o il corpo del feto (giri a bandoliera); talvolta possono essere così gravi da portare a uno shock ipovolemico del neonato per il diminuito ritorno venoso a causa della compressione della vena ombelicale. Il giro di cordone è più comune nei cordoni lunghi.<sup>297 335</sup>

Ecograficamente si riscontrano già a 10 settimane di gestazione, e spesso possono risolversi entro termine senza alcun problema, soprattutto nei casi in cui il giro non è stretto. In alcuni casi però possono stringersi dopo rottura delle membrane o quando il feto si impegna nel canale cervicale. Le complicanze perinatali associate sono in genere: ritardo di crescita, basso indice Apgar e aumento della natimortalità.<sup>335</sup>

#### Nodi veri

Diversamente dai nodi falsi, che non dovrebbero essere affatto chiamati nodi, i nodi veri hanno una notevole importanza clinica in quanto risultano associati a vari esiti negativi: distress e/o ipossia fetale, danni neurologici a lungo termine e mortalità perinatale.<sup>304 308</sup>

Originano dai movimenti fetali ed è più probabile che si formino nel secondo trimestre, quando l'attività fetale è maggiore e maggiore è anche lo spazio intrauterino in cui il feto può muoversi.

I nodi possono essere stretti o lenti e questi ultimi possono stringersi violentemente con un movimento fetale o con la discesa fetale durante il parto. Essi causano la compressione della gelatina di Wharton, e se presenti per un periodo prolungato, quando vengono sciolti conservano la configurazione ricurva del nodo. La dilatazione venosa e la congestione vascolare distale al nodo è una caratteristica che si ritrova nei nodi stretti di importante significato clinico.

L'incidenza dei nodi veri è riportata tra 0,4% e 1,2%,<sup>304</sup> ma la frequenza è più alta nei poli-dramnios, nei cordoni lunghi o in quelli eccessivamente spiralizzati e nei gemelli monoamniotici-monocoriali.<sup>304 308 335</sup> I nodi veri sono ritenuti responsabili di circa il 6% delle perdite fetali, a causa della compressione dei vasi ombelicali quando il nodo è di tipo stretto. È un tipo di anomalia difficile da diagnosticare con tecniche ultrasonografiche.

### Procidenza e prolasso

Rappresentano due situazioni caratterizzate dalla presenza di una o più anse del cordone ombelicale che, durante il travaglio o il parto, precedono la parte fetale presentata.<sup>294 336</sup>

Si parla di *procidenza* quando le membrane sono integre, di *prolasso* quando le membrane sono rotte.

Le cause si identificano in tutti quei fattori che ostacolano il perfetto adattamento della parte presentata alle pareti del segmento uterino inferiore, lasciando spazio disponibile al cordone che, per azione della gravità o delle contrazioni, può ritrovarsi appunto in una situazione antecedente.

I fattori di rischio includono: presentazione fetale anomala, parto pretermine per ridotto volume del feto, gestazioni multiple, basso peso alla nascita, manipolazione ostetrica, poli-dramnios, distacco di placenta, placenta praevia e cordoni eccessivamente lunghi, infine viziature pelviche e pluriparità per i fattori di rischio materni. Il prolasso si può verificare anche nelle presentazioni di vertice, in particolare quando si ha la rottura delle membrane e la parte presentata non è ancora impegnata. Si tratta quindi di veri e propri incidenti,<sup>294 337</sup> riscontrabili in meno dell'1% dei parti, in cui il cordone viene a trovarsi in una situazione di improvvisa compressione, provocando in poco tempo danni neurologici o morte fetale; sono pertanto da considerarsi vere e proprie emergenze ostetriche.

La diagnosi è clinica, mediante esplorazione vaginale, ancora più agevole se dopo rottura delle membrane, poiché si riconosce facilmente l'ansa del cordone davanti alla parte presentata, già prolassata in vagina. È anche possibile una diagnosi prenatale con indagine ecografia e color Doppler.

Il trattamento di questo tipo di incidente consiste nel mettere la paziente nella posizione di Trendelenburg, allo scopo di dislocare dal bacino la parte presentata e/o tenere o spingere la mano in vagina per evitare un ulteriore prolasso e per alleviare la pressione esercitata, dalla parte presentata, sul funicolo; ma una valida alternativa è la somministrazione di terapia in bolo del farmaco tocolitico atosiban<sup>338</sup> che, rilassando quasi immediatamente l'utero, fa diminuire in poco tempo (in media 2-3 minuti) la pressione sul cordone, evitando manovre ostetriche manuali e permettendo il ricorso al taglio cesareo che, in ogni caso, diventa comunque un'urgenza in presenza di prolasso.

La mortalità perinatale è stimata intorno al 10-13%.<sup>294</sup> Gli accertamenti anatomo-patologici non sono specifici, il cordone mostra solo una congestione acuta, dilatazione della vena ombelicale e in alcuni casi un danno localizzato nella zona compressa.

### Inserzione velamentosa

Nell'inserzione velamentosa<sup>294 308</sup> il cordone si inserisce sulle membrane libere della placenta e i vasi ombelicali decorrono isolatamente, senza la protezione della gelatina di Wharton, tra amnios e corion per un tratto più o meno lungo, a seconda che l'inserzione sia a pochi centimetri dal margine placentare o lontano da esso verso l'apice delle membrane; la prima situazione è molto più comune rispetto alla seconda, considerata estrema. In queste condizioni la vulnerabilità dei vasi aumenta notevolmente e sono facilmente suscettibili a trombosi, compressione, interruzione, rottura o altri traumi, particolarmente dopo rottura delle membrane quando anche la protezione del liquido amniotico viene persa.

In caso di rottura dei vasi, il feto può andare incontro a danni neurologici o a morte fetale. L'emorragia, in forma acuta o cronica, è un evento raro, che si verifica in media una volta su 50 inserzioni velamentose, ma in questi casi la mortalità è molto alta, stimata intorno al 58-73%.<sup>339 340</sup>

L'esame della placenta è essenziale per documentare il tipo di inserzione, la presenza di vasi velamentosi e i relativi segni patologici (trombosi, occlusioni, emorragie). All'esame macroscopico il parenchima risulta pallido. Studi istologici hanno evidenziato che i vasi velamentosi sono adesi al corion solo grazie a fibre di collagene; questo spiega perché la rottura dei vasi è frequente in casi di corionamniosite.

L'inserzione marginale non presenta le stesse problematiche dell'inserzione velamentosa, ma risulta comunque associata a tracciati alterati del battito fetale, ritardo di crescita, basso peso alla nascita, basso indice di Apgar e distress fetale. L'inserzione velamentosa, così come l'inserzione marginale, si riscontra più comunemente nei gemelli.<sup>341</sup>

### Lesioni rare del cordone

L'*ematoma* del cordone ombelicale appare come un rigonfiamento a forma di fuso, di colore rosso scuro con congestione di sangue in seguito a un versamento nella gelatina di Wharton.<sup>294</sup> La presenza di ematomi nel cordone ombelicale è una condizione estremamente rara (1 su 5.000-13.000 parti); quando sono presenti però possono causare severi danni neurologici e anche morte fetale in più del 50% dei casi.<sup>342-344</sup> Negli ematomi di grosse dimensioni, la morbidità e la mortalità sono dovute essenzialmente alla perdita di sangue; negli ematomi di piccole dimensioni le conseguenze per il feto sono secondarie alla compressione dei vasi da parte dell'ematoma stesso. Gli ematomi possono svilupparsi in seguito a traumi e sono pertanto associati più spesso a cordoni corti, cordoni lunghi, inserzioni velamentose e intrecci del funicolo, ma possono essere causati anche da anomalie inerenti ai vasi ombelicali (casi di aneurismi, varici, cisti, emangiomi che si rompono e sanguinano) o da tecniche diagnostiche invasive; in molti casi la causa primaria rimane sconosciuta. L'esame Doppler può sospettare la presenza di ematoma per il riscontro dell'aumento della resistenza vascolare.

In letteratura sono stati descritti casi di *aneurisma* dei vasi ombelicali, generalmente della vena, associati per lo più a inserzione anomala del cordone o ad arteria singola;<sup>344 345</sup> la presenza dell'aneurisma con la sua dilatazione può portare a compressione o rottura dell'altro vaso e successiva formazione di ematoma. Le conseguenze riscontrabili sono relative a ritardo di crescita, danno neurologico e MEF.

La *trombosi della vena ombelicale* è riscontrata in genere in associazione con altri incidenti del cordone ombelicale quali compressione, torsione, costrizione e/o ematoma del cordone ombelicale e con alcune patologie materne.<sup>346-349</sup> Abrams nel 1985 segnalava tre casi di trombosi della vena ombelicale, riscontrati ecograficamente per sospetta morte fetale.<sup>347</sup> La diagnosi istopatologica fornisce una serie di elementi caratterizzanti.<sup>350</sup> La trombosi si associa a un'alta mortalità perinatale.

La *rottura del cordone* è un incidente grave che si può verificare al momento del parto per strappamento (parto precipitoso o brevità assoluta di funicolo) o per rottura di formazioni vascolari anomale (l'inserzione velamentosa è l'evento antecedente più frequente).<sup>294 351 352</sup> Sono stati riportati anche casi conseguenti a severe funisiti necrotizzanti. La lesione si verifica più spesso dal lato dell'inserzione placentare che rimane la sede dell'emorragia e della formazione dell'ematoma. Le conseguenze di questa patologia acuta sono estremamente gravi: emorragia fetale che porta inevitabilmente a MEF o grave anemia nei neonati che sopravvivono. All'esame anatomo-patologico la placenta risulta pallida, indice di grave anemia fetale.

### Arteria ombelicale singola

In meno dell'1% dei cordoni di gravidanze singole e in circa il 5% dei cordoni di gravidanze gemellari, una delle due arterie, più spesso quella sinistra, può coinvolgere già nelle primis-

sime fasi della gestazione (atrofia) o non formarsi affatto (agenesia), producendo un cordone con solo due vasi. Il riscontro in epoca prenatale è ecografico, essendo i vasi ben visibili; la vena è usualmente circa il doppio dell'arteria e la presenza di soli due vasi è quindi indicativo di una singola arteria. Questa condizione è frequentemente associata nel 20-50% dei casi a complicazioni (malformazioni fetali multiple, aneuploidie, ritardo di crescita, difetti del sistema nervoso, spina bifida e anomalie placentari) come peraltro avviene nei casi di persistenza della vena ombelicale di destra.<sup>294</sup> La mortalità perinatale nei feti con arteria singola è intorno al 20%.<sup>353</sup> Due terzi di queste si verificano in utero. Questo tipo di anomalia è stata riscontrata in associazione a torsione ombelicale e a riduzione della gelatina di Wharton.<sup>330 354</sup>

### Frequenza degli incidenti ombelicali «in toto»

In letteratura non sono molti i lavori che indagano le morti endouterine fetali causate da incidenti del cordone ombelicale. Bateman,<sup>355</sup> in una valutazione dei rischi di morte fetale in relazione all'età materna, riportava che le complicate del cordone ombelicale variano tra il 18,4 e il 20,7% e aumentano con l'età.

Da una revisione narrativa si evince una percentuale variabile dal 2,5 all'11,9% di MEF causate da incidenti del cordone ombelicale. In alcuni casi, però, l'attribuzione della causa delle MEF a difetti del cordone deriva da una mancata identificazione della causa reale.<sup>356</sup>

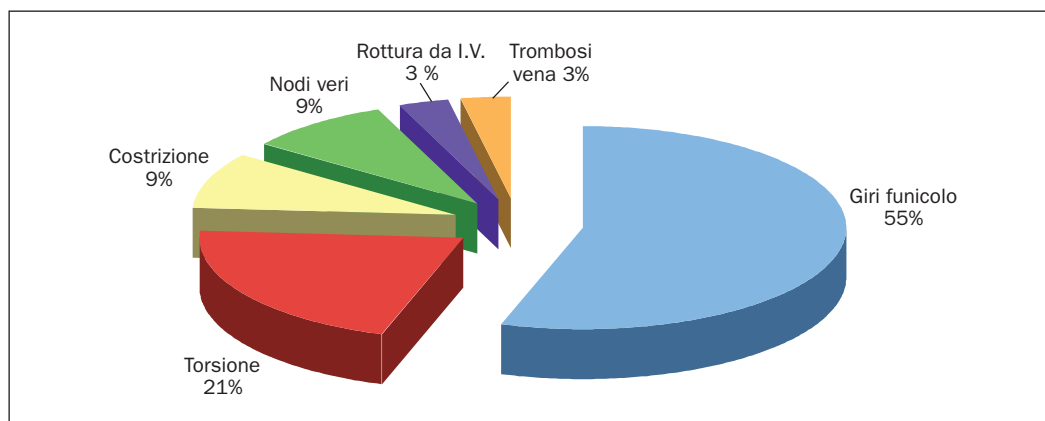
In uno studio<sup>352</sup> sull'incidenza e le cause relative a 217 casi di MEF avvenute in un periodo di 13 anni (tabella 11.4), è stato osservato che il 15,6% di esse erano riconducibili a incidenti del cordone e, valutate singolarmente anno per anno, si è evidenziato un contributo crescente di tale patologia (da un iniziale 11% nel 1994 al 35% nel 2006).

L'incremento osservato potrebbe essere riconducibile, almeno in parte, alla diminuzione delle altre cause (più facilmente diagnosticabili e controllabili), ma non è trascurabile l'ipotesi che lo stesso sia associato alla diversa composizione della popolazione (la frequenza di gestanti straniere passa dall'8 al 23%). Differenziando le gravidanze singole dalle plurime, nelle prime le morti fetali da incidenti del cordone sono significativamente più frequenti rispetto alle seconde (18,4% vs. 2,6%). Questa differenza farebbe ipotizzare che alcuni incidenti del cordone (giri di funicolo, nodi veri e torsioni, ecc.) siano più frequenti in gravidanze singole, dove il feto avrebbe maggiore libertà di movimento. Nelle gravidanze plurime prevale la sindrome da trasfusione feto-fetale (TTTS) e la patologie da insufficienza placentare.

Tabella 11.4

**Casi di morte endouterina fetale relativi a incidenti del cordone ombelicale**

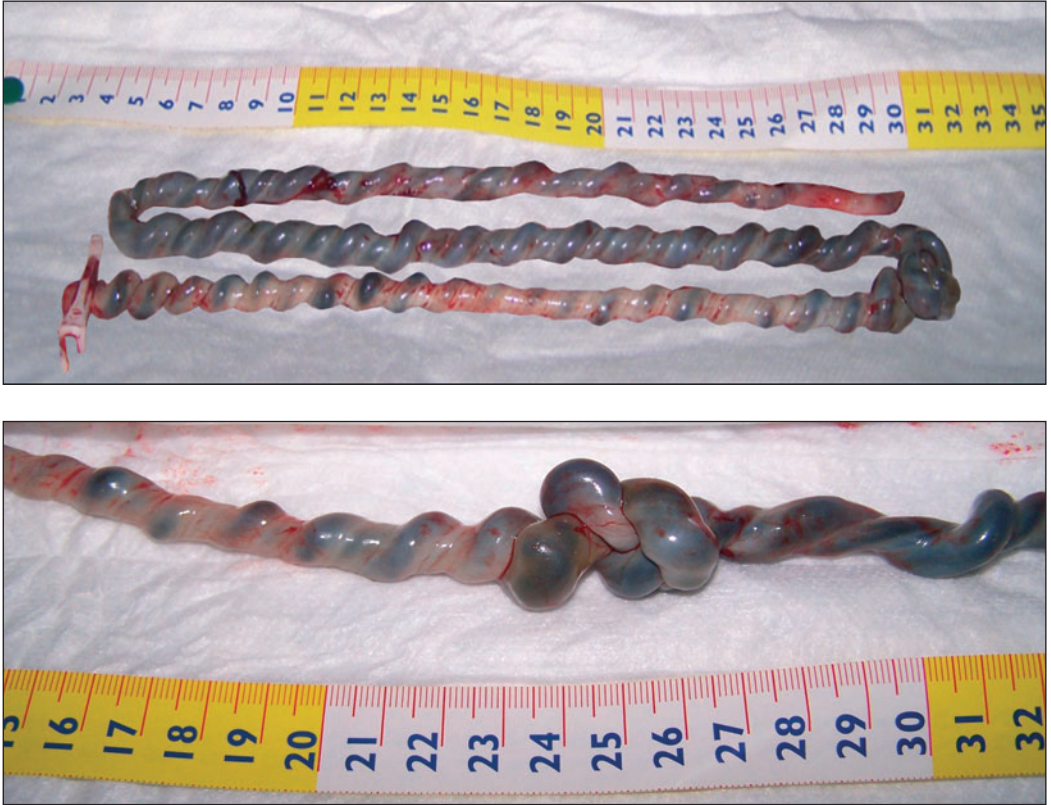
	Gravidanza		X <sup>2</sup>
	Singola (179 casi)	Multipla (38 casi)	p-value
Giri funicolo	18 (10,0%)	1 (2,6%)	0,289
Torsione	7 (3,9%)		—
Costrizione	3 (1,6%)		—
Nodi veri	3 (1,6%)		—
Rottura da inserzione velamentosa	1 (0,5%)		—
Trombosi della vena	1 (0,5%)		—
Totale funicolo	33 (18,4%)	1 (2,6%)	0,026

**Figura 11.5**

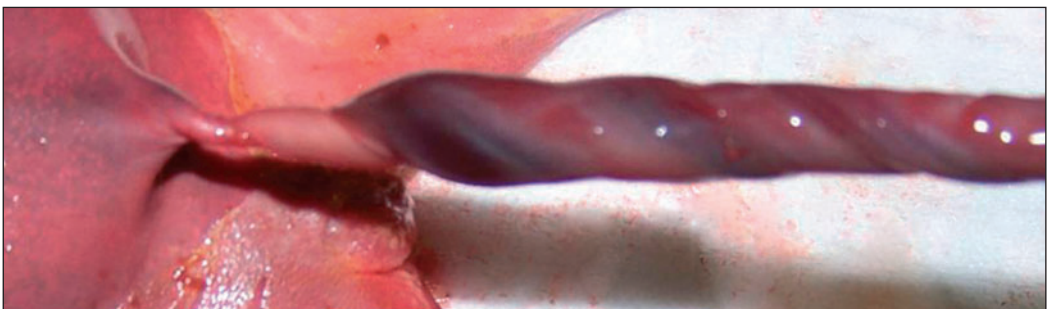
MEF riconducibili a «incidenti del cordone» in gravidanze singole (n = 33)

**Figura 11.6**

MEF a 40 settimane (secondigravida, primipara, 35 anni); nodo vero serrato in funicolo di 90 cm implicato in tre giri di funicolo intorno al collo, assenza di spiralizzazione

**Figura 11.7**

MEF a 38 settimane (quartigravida, secondipara, 35 anni); funicolo con accentuata spiralizzazione e nodo vero serrato + giri di funicolo intorno al collo e a bandoliera, lunghezza 98 cm

**Figura 11.8**

MEF a 28 settimane (primigravida, nullipara, 30 anni); costrizione del funicolo in sede preombelicale (diametro 1,5 mm), lunghezza 35 cm, inserzione marginale

All'interno del gruppo delle MEF da incidenti del cordone, le percentuali dei diversi tipi di incidenti sono riportati nella figura 11.5.

Nelle figure 11.6-11.8 sono riportati tre incidenti di cordoni riferiti a MEF; in due cordoni eccessivamente lunghi si riscontravano nodi, giri di funicolo e un'eccessiva spiralizzazione; nell'altro una marcata costrizione.

### **Interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con incidenti del cordone**

Per quanto il cordone ombelicale possa essere un organo estremamente interessante, esso è rimasto uno dei meno indagati nell'ambito della natimortalità; non tanto per uno scarso interesse degli autori, quanto principalmente per altre due condizioni: 1) gli incidenti del cordone erano considerati infrequenti e/o del tutto accidentali nella storia delle MEF, tanto da non ricevere particolare attenzione; 2) in parte erano ritenuti un artefatto, piuttosto che una causa reale di morte fetale. Sebbene siano oramai riconosciuti come possibile causa primaria, ancora oggi vi sono pochi studi<sup>354 355 357 358</sup> indirizzati a valutazioni complessive sulla loro incidenza nella natimortalità; i lavori in letteratura fanno riferimento per lo più a case report.

È da evidenziare che, da un punto di vista diagnostico, gli incidenti del cordone rimangono caratterizzati tuttora da varie problematiche: a) difficoltà diagnostica in fase prenatale; b) imprevedibilità della presentazione dell'incidente; c) difficoltà nell'identificare una singola responsabilità; d) infine non è da escludere una difficoltà diagnostica anche in fase post-partum.

Tra le patologie del cordone che si possono evidenziare durante la gravidanza o durante il travaglio e/o il parto, alcune condizioni accidentali, che agiscono specificatamente durante il travaglio o perché si aggravano o perché si manifestano per la prima volta in quell'occasione (giri di funicolo, nodi veri, torsione, coartazione, prolasso, rottura velamentosa, ecc.), possono costituire un'importante causa di morte endouterina fetale, generalmente improvvisa e imprevedibile non diagnosticabile tempestivamente se non in casi eccezionali. Alcuni di questi incidenti sono strettamente associati tra loro: un'eccessiva spiralizzazione e torsione è spesso associata a costrizioni; giri di funicolo, grovigli e nodi sono frequentemente visti in cordoni lunghi.

La possibilità di una diagnosi prenatale viene dalle crescenti potenzialità strumentali delle indagini ultrasonografiche e di velocimetria Doppler che permettono lo studio del cordone ombelicale sia da un punto di vista morfo-biometrico che funzionale valutando i flussi del sangue all'interno dei vasi. La determinazione sonografica dell'indice di spiralizzazione (UCI) che ben si correla a varie patologie, ne è l'esempio più evidente.<sup>306-308 323 324</sup> L'applicazione di queste tecniche permette di valutare ciò che fino a poco tempo fa era diagnosticabile solo in fase post-partum.

In ogni caso, per l'attribuzione certa di una morte fetale ad incidenti del cordone, si richiede l'accertamento istopatologico. Secondo alcuni autori è necessario dimostrare sia l'occlusione e/o interruzione del cordone che i danni ipossici tissutali ed escludere infine altre cause. È ben noto che, in seguito ad una riduzione o cessazione del flusso sanguigno attraverso i vasi ombelicali, la morte del feto avviene quasi sempre per ipossia; è quanto si verifica nella lacerazione traumatica di un cordone troppo corto o nella rottura dei vasi ombelicali in caso di inserzione velamentosa, in seguito a un'emorragia importante. Lo stesso tipo di danno si può verificare anche per processi patologici che rendono il cordone più fragile, quale una funisite necrotizzante, un'aneurisma, un'emangioma, o un trauma diretto dovuto a prelievo di sangue fetale o amniocentesi. Se si è verificata un'emorragia prenatale massiva si può avere shock ipovolemico e asfissia grave prima del parto o alla nascita. Nel caso di una interruzione intermittente dell'apporto sanguigno, la situazione può venire tollerata dal feto per un lungo periodo, ma comunque comporta un'ipossia graduale con acidosi, ipotensione fetale, aritmia e arresto cardiocircolatorio. Se alcune situazioni (anomale spiralizzazione o lunghezza, inser-

zione velamentosa, nodi veri, giri di funicolo, arteria ombelicale singola) sono facilmente diagnosticabili a un attento esame istopatologico, altre, quali groviglio o prolasso, lo sono meno presentando segni di aspecificità (compressione, dilatazione della vena).

Nella riconsiderazione dell'importanza del cordone per il benessere fetale, alcuni autori<sup>359</sup> sostengono che la sua valutazione (compresa la misurazione dell'indice di spiralizzazione) debba rientrare negli esami di routine post-partum di ogni gravidanza, fisiologica e non.

Da quanto esposto, si può concludere che: a) la possibilità di applicare interventi atti a ridurre la natimortalità in donne con incidenti del cordone (dove siano stati documentati con esami ecografici e Doppler, o anche con diagnosi clinica nel caso di procidenza e/o prolasso) appare limitata alla sola programmazione del taglio cesareo; b) non esistono misure preventive non avendo una conoscenza completa dei fattori di rischio; c) in presenza di un fattore di rischio (casi di incidenti del cordone nelle gravidanze precedenti) non esistono misure per prevenirlo e modificarlo.

---

#### Elementi per l'audit clinico degli incidenti del cordone ombelicale

---

##### *Indagine delle cause*

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

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

##### *Rischio di ricorrenza*

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

---

## *Emorragia feto-materna\**

La placenta umana è di tipo emocoriale. Il sangue materno viene portato alla placenta dalle arterie utero-placentari che derivano dalla modificazione anatomica-funzionale delle arterie spiraliformi. Durante l'impianto, le arterie spiraliformi vengono interrotte dal rivestimento esterno della placenta (il cosiddetto «guscio trofoblastico») e aderiscono alla sua superficie perforandolo. Il sangue materno aggetta così dal lume vascolare direttamente nello spazio intervillare placentare, garantendo la base per il passaggio di gas e nutrienti tra madre e figlio.

---

\* Gli autori di questo paragrafo sono Laura Avagliano, Arialdo Vernocchi e Mauro Buttarello.

Gli scambi sono attuati grazie al flusso lento e laminare del sangue materno sulla superficie dei villi coriali fetali che in esso sono immersi. All'interno dei villi scorrono i vasi ematici fetali, che nel loro insieme rappresentano il «circolo distale fetale». Le due circolazioni ematiche quindi, pur essendo in stretto contatto tra loro, rimangono sempre nettamente separate.

L'emorragia feto-materna (EFM) è dovuta alla perdita di integrità della «barriera fisiologica» fra la circolazione fetale e quella materna. La rottura dei vasi fetali e dei villi che li contengono, infatti, causa una soluzione di continuo tra i due compartimenti. Tale evento è in grado di causare la morte del feto.<sup>360</sup> Rispetto alle altre cause di morte intrauterina, che sono generalmente multifattoriali, l'EFM rappresenta invece una condizione singola e specifica in grado di causare il decesso.

Teoricamente il contatto tra le due circolazioni dovrebbe essere un evento raro; in realtà nel 75% delle gravidanze si riscontra, con test di laboratorio, il passaggio di piccoli volumi di sangue fetale nel circolo materno;<sup>361</sup> la maggior parte di queste piccole emorragie risulta asintomatica. È possibile che una parte delle cosiddette «trombosi intervillari» o «ematomi intervillari», spesso rilevate all'esame anatomico-patologico, sia l'espressione morfologica di queste piccole EFM, e non rappresenti, come a lungo considerato, un'alterazione della coagulazione materna. L'incidenza di EFM in gravidanza è, in base agli studi e a seconda del cut-off di sangue fetale considerato, di 3/1000 per un volume di 30 ml di sangue fetale riscontrato in quello materno,<sup>362</sup> e di quasi 1/1000 considerando 80 ml.<sup>363</sup> I massivi passaggi di sangue fetale in quello materno hanno generalmente gravi conseguenze, ne è testimonianza il loro riscontro nel 5-14% dei feti deceduti in utero.<sup>364</sup>

Se escludiamo il parto e il secondamento, che sono momenti noti di scambio tra le due circolazioni, in gravidanza l'EFM può essere provocata da eventi patologici, traumatici o iatrogeni:

- *patologie placentari*: la presenza di corangioma, placenta praevia e coriocarcinoma sono state segnalate come possibili cause di emorragie feto-materna;<sup>365</sup>
- *traumi addominali*: è stata dimostrata un'incidenza di emorragia feto-materna superiore in gravidanze complicate da trauma addominale rispetto ai controlli; l'incidenza aumenta se la placenta ha una localizzazione anteriore;<sup>366</sup>
- *compromissione cronica del circolo ematico*: la diminuzione della perfusione placentare tipica del ritardo di crescita intrauterino è una condizione predisponente alla emorragia feto-materna, come i distacchi cronici e gli stati di trombofilia del circolo materno-fetale;<sup>367</sup>
- *amniocentesi con passaggio transplacentare dell'ago*: nel 1986 Herrmann ha riscontrato una incidenza di sanguinamento trasplacentare in seguito ad amniocentesi pari a 1,5%,<sup>368</sup> anche se il rischio di perdita fetale post-amniocentesi risulta indipendente dall'attraversamento della placenta.<sup>369</sup> È stata considerata come potenziale causa di EFM anche l'amniocentesi effettuata nel terzo trimestre di gestazione per la valutazione della maturità polmonare fetale.<sup>363</sup> Gli studi riportati in letteratura sono stati effettuati alcuni anni orsono e i miglioramenti registrati nell'adozione della tecnica potrebbero aver ridotto la forza dell'associazione;
- *prelievo dei villi coriali*: Warren nel 1985, in una casistica di 161 prelievi di villi coriali, ha riportato una incidenza di emorragia feto-materna del 49%.<sup>370</sup> Questa percentuale comunque valuta la positività di test laboratoristici e non l'insorgenza di problematiche cliniche. Possono essere sviluppate considerazioni analoghe a quelle svolte per l'amniocentesi sulla mancanza di una bibliografia più recente;
- *versione cefalica con manovre esterne*: singoli report, peraltro molto datati, hanno segnalato la possibilità di trasfusione feto-materna da danno placentare in corso di manovre esterne di versione fetale eseguite per presentazione podalica.<sup>371 372</sup> È suggerita la somministra-

zione di immunoprofilassi antiD nelle pazienti con fattore Rh negativo che vengano sottoposte a tale manovra;<sup>373</sup>

- *emorragie da movimenti fetali*: una segnalazione, che si può considerare di valore aneddotico,<sup>374</sup> ha riportato due casi di dolore e sanguinamento vaginale materno causati da ripetuti movimenti fetali contro una precisa area placentare;
- spontanea/inspiegata.

Dal punto di vista clinico, l'EFM massiva generalmente si associa a perdite ematiche vaginali e dolore addominale; in alcuni casi però può avvenire in maniera silente, in gravidanze apparentemente fisiologiche e senza cause predisponenti.<sup>363</sup>

Il sangue fetale porta all'immunizzazione materna verso gli alloantigeni fetali. Gli alloanticorpi materni appartenenti alle IgG possono attraversare la placenta e indurre distruzione delle emazie fetali. Nel feto, quindi, la prima conseguenza è l'anemia severa, che può insorgere, anche indipendentemente dagli anticorpi materni, per perdita consistente di volume ematico fetale. La morte avviene poi per shock ipovolemico, insufficienza cardiaca e idrope. Se la diagnosi viene posta prima del decesso, è necessaria un'immediata trasfusione intrauterina per permettere la sopravvivenza del bambino. Nella madre, se vi è una incompatibilità di fattore Rh si può verificare l'alloimmunizzazione feto-materna Rh (D); raramente, se le cellule fetali sono antigenicamente incompatibili, si possono avere delle gravi conseguenze come coagulazione intravascolare disseminata e insufficienza renale.

Le cellule del feto sono in grado di sopravvivere nella circolazione materna per diversi giorni dal momento dell'emorragia, la loro ricerca deve essere effettuata routinariamente in tutti i casi di idrope o di morte fetale o di anemia neonatale.

È importante ricordare che al momento del parto e del secondamento è frequente la trasfusione tra le due circolazioni. Il prelievo di un campione ematico alla madre va quindi effettuato al momento della diagnosi di decesso fetale e non dopo il parto.

## Metodiche diagnostiche

Metodo qualitativo delle rosette anti-D

Per soli fini di screening qualitativo è possibile utilizzare il metodo delle rosette anti-D che consente la ricerca di emazie fetali nel sangue materno qualora il feto sia D-positivo e la madre D-negativa.

Il metodo si basa sulla ricerca microscopica a piccolo ingrandimento (10×) di eventuali rosette dopo aver aggiunto siero commerciale anti-D e «cellule indicatrici» D-positive.

Sebbene il numero di rosette possa grossolanamente essere correlato all'entità della EFM, si tratta di un metodo qualitativo da usarsi solo come screening, con una sensibilità intorno a 12,5 ml di sangue fetale. In caso di positività dovrà essere perciò completato con una procedura adatta al conteggio delle emazie fetali.

Metodo semiquantitativo di gel agglutinazione

Il principio di questo metodo è basato sul consumo di anticorpi anti-D da parte di emazie fetali D-positive. Il metodo prevede l'incubazione del sangue materno con anticorpi anti-D forniti nel kit.

Se sono presenti emazie fetali D-positive, si avrà l'adsorbimento degli anticorpi durante l'incubazione. Dopo centrifugazione gli anticorpi che residuano nel surnatante vengono testati con «cellule indicatrici» D-positive utilizzando il test indiretto all'antiglobulina (Coombs). La

quantità di anti-D consumati durante l'incubazione è tanto più elevata quanto maggiore è la concentrazione di emazie fetali ed è inversamente correlata all'entità della reazione indicatrice: una reazione debole significa che una maggior quantità di anti-D è stata adsorbita.

La concentrazione delle cellule fetali viene ricavata (in via semiquantitativa) per comparazione dell'intensità della reazione con una curva standard. La sensibilità di questo metodo è pari a circa 0,2% di emazie D-positive (10 ml di sangue fetale).<sup>375</sup>

#### Metodo quantitativo di Kleihauer-Betke

Il metodo tradizionale per il conteggio delle emazie fetali è quello descritto per la prima volta nel 1957 da Kleihauer, Braun e Betke.<sup>376</sup> Si tratta di un metodo citochimico che, su uno striscio di sangue materno, consente di differenziare le emazie dell'adulto dalle emazie fetali sfruttando la maggior resistenza di queste ultime all'eluzione in ambiente acido.

Quando le emazie sullo striscio sono incubate in ambiente acido, l'emoglobina A contenuta nelle emazie materne viene solubilizzata conferendo agli eritrociti l'aspetto di «cellule fantasma». Al contrario le emazie contenenti emoglobina F (fetale) trattengono la loro emoglobina e appariranno colorate quando contrastate con un colorante eosinico. L'entità dell'EFM si può ricavare dalla percentuale di emazie fetali.

La dose standard di immunoglobuline anti-D da somministrare alla madre è compresa fra 200 microgrammi (1000 UI) e 330 microgrammi (1650 UI). Con 300 microgrammi si hanno anticorpi sufficienti per impedire la sensibilizzazione causata dal passaggio di un volume di sangue fetale fino a circa 30 ml.<sup>377</sup> In tal caso, assumendo che il volume di sangue materno sia pari a 5 l, il livello necessario di sensibilità analitica del metodo di conteggio deve essere tale da rilevare le emazie fetali a una concentrazione non superiore allo 0,6% delle emazie totali. Per raggiungere accuratezza e precisione sufficienti a questa concentrazione è necessario contare almeno 2000 cellule complessive.<sup>377</sup> Ulteriori 100 microgrammi di anti-D dovrebbero essere iniettati alla madre a ogni incremento dello 0,2% di emazie fetali.<sup>377</sup>

Questo metodo pur essendo clinicamente valido risulta indaginoso e soffre di imprecisione e soggettività nell'interpretazione. Tende inoltre a sovrastimare l'entità dell'EFM poiché una certa quota di emazie materne contenenti HbF (le cosiddette «F cells») verrebbero contate come cellule fetali,<sup>378 379</sup> e si avrebbe come conseguenza una inappropriata somministrazione di immunoglobuline anti-D nelle madri D-negative.

#### Metodo quantitativo citofluorimetrico

Per superare le limitazioni dei metodi precedenti sono stati proposti metodi alternativi basati sulla quantificazione citofluorimetrica delle emazie fetali identificabili con l'uso di anticorpi monoclonali rivolti contro le catene gamma dell'emoglobina, catene che differenziano l'HbF dall'HbA. La discriminazione fra emazie fetali ed emazie materne contenenti HbF (F cells) si basa su una minor espressione dell'HbF in queste ultime cellule. Per distinguere le due popolazioni in base all'intensità del segnale fluorescente è indispensabile un'accurata identificazione della soglia (gating) e l'uso di adeguati controlli.

Questo metodo basato su un solo anticorpo contro HbF si è tuttavia dimostrato difficile da gestire soprattutto nei casi caratterizzati da una notevole presenza di cellule F, come nella persistenza ereditaria di HbF, nell'anemia a cellule falciformi o in alcune varianti talassemiche.<sup>380</sup>

Un'alternativa consiste nell'uso di anticorpi rivolti verso antigeni gruppoematici quando siano note le differenze fra feto e madre. Un metodo di pratica applicazione consiste nell'uso di anticorpi anti-D nel caso di feto D-positivo e madre D-negativa. Questo metodo avrebbe una

sensibilità nell'individuare la presenza di sangue fetale superiore rispetto al metodo basato sugli anticorpi verso l'HbF (rispettivamente 0,75 contro 0,96 ml).<sup>381</sup> Anche questo metodo presenta dei limiti, il principale è la sua utilizzabilità solo nei casi di feto D-positivo e madre D-negativa, inoltre il test può risultare falsamente negativo nel caso il sangue fetale abbia un antigene D debole (Du) o nel caso di recente somministrazione di Ig anti-D che possono mascherare gli antigeni sulle emazie fetali.

Per ovviare ad alcuni di questi problemi sono stati proposti metodi basati sull'uso contemporaneo di più anticorpi e analisi multicolore. Fra i metodi commercialmente disponibili sono stati ottenuti risultati interessanti con il « Fetal cell count kit».<sup>382</sup>

Questo metodo usa una combinazione di anticorpi monoclonali contro HbF e di anticorpi policlonali verso un isoenzima dell'anidrasi carbonica (CA II) che è pienamente espresso soltanto dopo la nascita (raggiunge i livelli dell'adulto dopo i 6 mesi di vita extrauterina), mentre è praticamente assente nelle emazie fetali.

In questo modo è possibile distinguere tre popolazioni: le emazie materne contenenti HbA (HbF-, CA II+), le emazie fetali positive per la sola HbF (HbF+, CA II-), e le cellule F di origine materna che risultano invece doppio-marcate (HbF+, CA II+). Questo metodo con il doppio anticorpo si è dimostrato sensibile, preciso ed esente da interferenze dovute a cellule F materne anche quando presenti a elevata concentrazione.<sup>382</sup> Il limite di sensibilità è stimato fra 0,02 e 0,03% analizzando rispettivamente 200.000 o 100.000 eventi complessivi.

La precisione e la riproducibilità dei metodi citofluorimetrici è risultata sempre superiore a quella del metodo microscopico nonostante i tentativi di standardizzazione di quest'ultimo.<sup>383</sup> Ciò è spiegabile da un lato su base statistica (in citometria viene contato un maggior numero di cellule e questo consente di apprezzare meglio gli eventi rari) e dall'altro per la maggior obiettività in quanto non strettamente correlato all'esperienza di chi esegue il conteggio microscopico.

Metodi separativi per il dosaggio delle emoglobine

I metodi separativi per il dosaggio delle emoglobine A, F e A2 sono di tipo elettroforetico, cromatografici a scambio ionico e HPLC (Cromatografia Liquida ad Alte Prestazioni).

---

### Elementi per l'audit clinico dell'emorragia feto-materna

---

#### *Indagine delle condizioni associate*

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

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

#### *Rischio di ricorrenza*

Informare la paziente sul basso rischio di ricorrenza

---

Purtroppo nessuno di questi metodi raggiunge un grado di precisione tale da poter verificare basse modificazioni «temporali» da incremento della HbF del feto nel sangue della madre, che sintetizza una sua HbF, non distinguibile con questi metodi da quella fetale.

Tali metodologie attualmente largamente usate per lo studio delle emoglobinopatie non rivestono purtroppo a tutt'oggi un loro utilizzo clinico efficace nelle emorragie feto-materne.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117: 168-83.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Special problems of multiple gestations. Educational Bulletin No. 253. Washington DC, ACOG, 1998.
3. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 168-71.
4. Johnson CD, Zhang J. Survival of other fetuses after a fetal death in twin or triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 698-703.
5. Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, et al. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986; 158: 237-41.
6. Alexander GR, Kogan M, Martin J, et al. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 114-25.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Pattern No. 12. Washington, DC, ACOG, 2000.
8. Lin C-C, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction. Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
9. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, et al. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 682-85.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin No. 56. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869-83.
11. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 912-4.
12. Sivan E, Maman E, Homko CJ, et al. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 91-4.
13. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-42.
14. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002; 5: 8-14.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Technical Bulletin No. 115. Washington, ACOG, 1988.
16. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, et al. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1467-73.
17. Gilbert WM, Davis SE, Kaplan C, et al. Morbidity associated with prenatal disruption of the dividing membrane in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 623-30.
18. Bianco AT, Stone J, Lapinski R, et al. The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies. *Am J Perinatol* 1996; 13: 135-8.
19. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, et al. Twin vs singleton pregnancy, clinical characteristics and latency periods in preterm premature rupture of membranes. *J Reprod Med* 1999; 4: 616-20.
20. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271-9.
21. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-88.
22. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341: 660-6.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. ACOG Technical Bulletin No. 206. Washington: ACOG, 1995.
24. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, et al. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 1990; 76: S85-9.
25. Tan H, Wen SW, Walker M, et al. The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 327-32.
26. National Center for Health Statistics, National Vital Statistics Reports, vol. 51, no 2, December 18, 2002. <http://www.cdc.gov/nchs>.
27. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, et al. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6: 7-11.
28. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 28-36.
29. Gardner O, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 553-7.
30. Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin

- testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 561-6.
31. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-77.
  32. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1173-8.
  33. Blickstein I, Keith LG. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 170-4.
  34. Demissie K, Ananth C, Martin J, et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 474-80.
  35. Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 570-4.
  36. Gonzalez-Quintero VH, Luke B, O'Sullivan MJ, et al. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 813-7.
  37. Eglowstein M, D'Alton ME. Intrauterine demise in multiple gestation: theory and management. *J Matern Fetal Med* 1993; 2: 272-5.
  38. Kilby MD, Govind A, O'Brien PM. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 107-9.
  39. Rydstroem H. Pregnancy with stillbirth of both twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 25-32.
  40. Gonen R, Heyman E, Asztalos E, et al. The outcome of triplet gestations complicated by fetal death. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 175-8.
  41. Borlum KG. Third-trimester fetal death in triplet pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 6-9.
  42. Pomplmer HJ, Madjar H, Klosa W, et al. Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 205-8.
  43. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355: 1597-602.
  44. Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, et al. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child* 2002; 86: F9-15.
  45. Bajora R, Kingdom J. A case for routine determination of chorionicity and zygosity in multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1207-25.
  46. Bajora R., Wee LY, Anwar S, et al. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 2124-30.
  47. Quarello E, Ville Y. Specific aspects of monochorionic pregnancies. *Rev Prat* 2006; 56: 2239-47.
  48. Fusi L, Gordon H. Twin pregnancies complicated by single intrauterine death: problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 511-6.
  49. Zhang J, Hamilton B, Martin J, Trumble A. Delayed interval delivery and infant survival: a population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 470-6.
  50. Zhang J, Johnson CD, Hoffman M. Cervical cerclage in delayed interval delivery in a multifetal pregnancy: review of seven case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 126-30.
  51. Van Doorn HC, Van Wezel-Meijler G, Van Geijn HP, Dekker GA. Delayed interval delivery in multiple pregnancies. Is optimism justified? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 710-5.
  52. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 417-26.
  53. Wee LY, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002; 7: 187-202.
  54. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 777-85.
  55. Huter O, Brezinka C, Busch G, Pfaller C. The «vanishing twin». *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 989-92.
  56. Kurmanavicius J, Hedisch G, Huch R, Huch A. Umbilical artery blood flow velocity waveforms in twin pregnancies. *J Perinat Med* 1992; 20: 307-12.
  57. Yamada A, Kasugai M, Ohno Y, et al. Antenatal diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome by Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1058-61.
  58. Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad A. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 211-7.
  59. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-10.
  60. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-5.
  61. Hecher K, Bregenzner T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717-24.
  62. Roets E, Havenith MG, Klumper FJ, et al. Twin reversed arterial perfusion sequence. *Obstet Gynaecol* 2006; 1: 18-23.
  63. Gewolb IH, Freedman RM, Kleinman CS, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of a human pseudoacardiac anomaly. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 657-62.
  64. French CA, Bieber FR, Bing DH, Genest DR. Twins, placentas in genetics: acardiac twinning in a dichorionic, diamniotic twin gestation. *Hum Pathol* 1998; 29: 1028-31.
  65. Hanafy A, Peterson CM. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: case reports and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997; 37: 187-91.
  66. Ash K, Harman C, Gritter H. TRAP sequence – successful outcome with indomethacin treatment. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 960-2.
  67. Tan T, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of

- minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409-19.
68. Dickinson JE. Monoamniotic twin pregnancies: a review of contemporary practice. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 474-8.
  69. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 995-1000.
  70. Bromley B, Benacerraf B. Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 415-9.
  71. Levi CS, Lyons EA, Dashefsky SM, et al. Yolk sac number, size and morphologic features in monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Can Assoc Radiol J* 1996; 47: 98-100.
  72. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 96-101.
  73. Allen VM, Windrim R, Barrett J, et al. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 931-6.
  74. Demaria F, Goffinet F, Kayem G, et al. Monoamniotic twin pregnancies: Antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 22-6.
  75. Abuhamad AZ, Mari G, Copel JA, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms in monoamniotic twins with cord entanglement. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 674-7.
  76. Wapner RJ, Waters T. Introduction and historical perspective. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 125-31.
  77. Spitz L, Kiely EM. Conjoined twins. *JAMA* 2003; 289: 1307-10.
  78. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 941-4.
  79. Van den Brand SF, Nijhuis JG, van Dongen PW. Prenatal ultrasound diagnosis of conjoined twins. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 656-62.
  80. Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance image enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 553-8.
  81. Gibbs RS. The origins fo stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatal* 2002; 26: 75-8.
  82. Ahlenius I, Floborg J, Thomasson P. Sixty-six cases of intrauterine fetal deaths. A prospective study with an estensive test protocol. *Acta Ostetrica et Ginecologica Scandinavica* 1995; 74: 107-117.
  83. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, et al. The changing pattern of fetal death 1961-88. *Obstet & Gynecol* 1992; 79: 35-9.
  84. Hillier SL, Martins J, Krohn M, et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972-8.
  85. Hardy JB, Azarowicz EN, Mannini A, Medaris DN, Cooke RE. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy: Baltimore 1957-1958. *Am J Public Health* 1961; 51: 1182-8.
  86. Horn P. Poliomyelitis in pregnancy: a twenty-year report from Los Angeles County, California. *Obstet Gynecol* 1955; 6: 121-37.
  87. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med* 1996; 55: 2-7.
  88. Naeye RL, Tafari N, Judge D, Gilmour D, Marboe C. Amniotic fluid infections in an African city. *J Pediatr* 1977; 90: 965-70.
  89. Bernirschke K, Clifford SH. Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. *J Pediatr* 1959; 54: 11-8.
  90. Bernirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1960; 99: 714-21.
  91. Blanc W. Pathways of fetal and early neonatal infection. *J Pediatr* 1961; 59: 473-96.
  92. Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA, Ribella. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 268-311.
  93. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
  94. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol* 2001; 6: 183-88.
  95. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 73-9.
  96. Greenwood AM, D'Alessandro U, Sisay F, Greenwood BM. Treponemal infection and the outcome of pregnancy in a rural area of the Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1992; 166: 842-6.
  97. Folgosa E, Osman NB, Gonzalez C, Hagerstrand I, Bergstrom S, Ljungh A. Syphilis seroprevalence among pregnant women and its role as a risk factor for stillbirth in Maputo, Mozambique. *Genitorin Med* 1996; 72: 339-42.
  98. Watts TE, Larsen SA, Brown ST. A case control study at a teaching hospital in Zambia, 1979-80: serological investigations for selected infectious agents. *Bull World Health Organ* 1984; 62: 803-8.
  99. Ratnam AV, Din SN, Hira SK, Bhat GJ, Wachu DS, Rukmini A, et al. Syphilis in pregnant women in Zambia. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 355-8.
  100. Congenital syphilis-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 573-7.
  101. Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel GD, Fong DWI, Margraf LR, Zeray F et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 126-33.
  102. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255: 3394-6.
  103. Shirts S, Brown M, Bobitt J. Listeriosis and borreliosis as causes of antepartum fever. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 256-61.
  104. Schlesinger P, Duray P, Burke B, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the lyme disease spirochete *Borrelia burgdoferi*. *Ann Intern Med* 1985; 103: 67-8.

105. MacDonald A, Beach J, Burgdofer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. *NY State J Med* 1987; 87: 615-6.
106. MacDonald AB. Gestational lyme borreliosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 657-77.
107. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousands prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 367-74.
108. Mhalu FS, Matre R. Serological evidence of lyme borreliosis in Africa: results from studies in Dar Es Salama, Tanzania. *East Afr Med J* 1996; 73: 583-5.
109. Melkert PW. Relapsing fever in pregnancy: analysis of high risk factors. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 1070-2.
110. Coghlan JD, Bain AD. Leptospirosis in human pregnancy followed by death of the foetus. *BMJ* 1969; 1: 228-30.
111. Chung HL, Tsao WC, Mo PS, Yen C. Transplacental or congenital infection of leptospirosis. *China Med J* 1963; 82: 777.
112. Lingam S, Marshall WC, Wilson J, Gould JM, Reinhardt MC, Evans DA. Congenital trypanosomiasis in a child born in London. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 664-74.
113. Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1976; 130: 97-103.
114. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin perinatal* 1997; 24: 1-21.
115. Skeketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med* 2001; 64: 28-35.
116. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(1 suppl): S1-90.
117. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa: its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placenta weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 232-44.
118. Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 569-76.
119. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulmer JN, Cutts F, Peshu N, et al. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop Med Int Health* 2001; 6: 770-8.
120. Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyrenda T. Malaria and pregnancy: placental cytokine expression and its relationship to intrauterine growth retardation. *J Infect Dis* 1999; 180: 1987-93.
121. Dorman EK, Shulman CE, Kingdom J, Bulmer JN, Mwenda J, Peshu N, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by falciparum malaria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 165-70.
122. Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet* 1994; 343: 208-9.
123. Newman RD, Hailemariam A, Jimma D, Digif A, Kebede D, Reitveld AE, et al. Burden of malaria during pregnancy in areas of stable and unstable transmission in Ethiopia during a non-epidemic year. *J Infect Dis* 2003; 187: 1765-72.
124. Wong S, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 853-62.
125. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 296-305.
126. Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 140-267.
127. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829-33.
128. Ades AE, Parker S, Gilbert R, Tookey PA, Berry T, Hjelm M, et al. Maternal prevalence of toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. *Epidemiology and Infection* 1993; 110: 127-33.
129. Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by toxoplasma gondii in pregnant women from a regional population in the UK. *Journal of Infection* 1998; 36: 189-96.
130. Gutierrez-Zufiaurre N et al. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 512-6.
131. Cook AJC, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000; 321: 142-147.
132. Eskild A, et al. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen* 1996; 3: 188.
133. Onadeko MO, Joyson DH, Payne RA, Franco J. The prevalence of toxoplasma antibodies in pregnant Nigerian women and the occurrence of stillbirth and congenital malformation. *Afr J Med Med Sci* 1996; 25: 331-4.
134. Evengard B, Petersson K, Engman M-L, Wiklund S, Ivarsson SA, Tear-Fahnejeim K. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 127-7.
135. Osman NB, Folgosa E, Gonzales C, Bergstrom S. Genital infections in the aetiology of late fetal death: an incident case-referent study. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 258-66.
136. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-53.
137. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public

- health problem in southern France. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 592-6.
138. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 701-4.
  139. Markley KC, Levine AB, Chan Y. Rocky Mountain spotted fever in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 860.
  140. Stallings SP. Rocky Mountain spotted fever and pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 37-42.
  141. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 861-873.
  142. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 254-9.
  143. Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984; 2: 1033-4.
  144. Public health laborator service working party on fifth disease: prospective study of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *BMJ* 1990; 300: 1166-70.
  145. Skjoldbrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 476-80.
  146. Anand A, Gray ES, Brown T, Clewley JP, Cohen BJ. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987; 316: 183-6.
  147. Brown KE. What threat is human parvovirus B19 to the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 764-7.
  148. Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, Strikas RA, Kumar ML, Kleigman RM, et al. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 663-7.
  149. Miller E, Fairley CK, Coehn BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 174-8.
  150. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001; 357: 1494-7.
  151. Skjoldbrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxiribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1595-6.
  152. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 565-618.
  153. Alford CA, Griffiths PD. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1973; 69-103.
  154. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3: 35-46.
  155. Bernirschke K, Robb J. Infectious causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 284-94.
  156. Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega JL, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, 1: burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 55-68.
  157. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Seim E, de Silva MC. Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 516-9.
  158. Batcup G, Holt P, Hambling MH, Gerlis LM, Glass MR. Placental and fetal pathology in Coxsackie virus A9 infection: a case report. *Histopathology* 1985; 9: 1227-35.
  159. Bates RH. Coxsackie virus B3 calcific pancarditis and hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 629-30.
  160. Frisk G, Diderholm H. Increased frequency of Coxsackie B virus IgM in women with spontaneous abortion. *J Infect* 1992; 24: 141-5.
  161. Burch GE, Sun SC, Chu KC, Sohal RS, Colcolough HL. Interstitial and coxsackievirus B myocarditis in infants and children. *JAMA* 1968; 201: 1-8.
  162. Basso NG, Fonseca ME, Garcia AG, Guardi JA, Silva MR, Outani H. Enterovirus isolation from fetal and placental tissues. *Acta Virol* 1990; 34: 49-57.
  163. Nielsen JL, Berryman GK, Hankins GVD. Intrauterine fetal death and the isolation of echovirus 27 from amniotic fluid. *J Infect Dis* 1988; 158: 501-2.
  164. Freedman PS. Echovirus 11 infection and intrauterine death. *Lancet* 1979; 1: 96-7 [Brady WK, Purdon A. Intrauterine fetal dmise associated with enterovirus infection. *South Med J* 1986; 79: 770-2.
  165. Piraino FF, Sedmak G, Raab K. Echovirus 11 infections of the newborn with mortality during the 1979 enterovirus season in Milwaukee. *Wis Pub Helth Rep* 1982; 97: 346-53.
  166. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256: 1904-8.
  167. Hanshaw JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Ann* 1994; 23: 124-8.
  168. Daniel Y, Gull I, Geyser MR, Lessino JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 7-16.
  169. Saetta A, Agapitos E, Dvaris PS. Determination of CMV placentitis: diagnostic application of the polymerase chain reaction. *Virchows Arch* 1998; 432: 159-62.
  170. Schwartz DA, Walzer B, Furlong B, Someren A. Cytomegalovirus in a macerated second trimester fetus: persistent viral inclusion on light and electron microscopy. *South Med J* 1990; 83: 1357-8.

171. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primari cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 307-15.
172. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 836-48.
173. Ackermann R, Stammler A, Armbruster B. Isolierung von Virus der lymphozytären choriomeningitis aus abrasionsmaterial nach Kontakt der Schwangeren mit einem syrischen goldhamster. *Infection* 1975; 3: 47-9.
174. Sompolsky D, Solomon F, Elkina L, Weinraub Z, Bukovsky E, Caspi E. Infections with mycoplasma and bacteria in iduced trimester abortion and fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 610-6.
175. Quinn PA, Butany J, Chipman M, Taylor J, Hannah W. A prospective study of microbiol infection in stillbirths and early neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 238-49.
176. Tafari N, Ross S, Naeye RL, Judge DM, Marboe C. Mycoplasma T strains and perinatal death. *Lancet* 1976; 1: 108-9.
177. Madan E, Meyer MP, Amortequi A. Chorioamnionitis: a study of organisms isolated in perinatal autopsies. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18: 39-45.
178. Folgosa E, Gonzales C, Osman NB, Hagerstrand I, Bergstrom S, Ljungh A. A case control study of chorioamnionitis infection and histological chorioamnionitis in stillbirth. *APMIS* 1997; 105: 329-36.
179. Axemo P, Ching C, Machungo F, Osman NB, Bergstrom S. Intrauterine infections and their association with stillbirth and preterm birth in Maputo, Mozambique. *Gynecol Obstet Investig* 1993; 35: 108-113.
180. Christensen KK. Infection as a predominant cause of perinatal mortalità. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 499-508.
181. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjo A, Hulthen-Varli I, Kublickas M, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
182. Moyo SR, Tswana SA, Nystrom L, Bergstrom S, Blomberg J, Ljungh A. Intrauterine death and infections during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 211-8.
183. Moyo SR, Hagerstrand I, Nystrom L, Tswana SA, Blomberg J, Bergstrom S, et al. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54: 115-23.
184. Maleckiene L, Nadisauskiene R, Stankeviciene I, Cizauskas A, Bergstrom S. A case-referent study on fetal bacteriemia and late fetal death of unknown etiology in Lithuania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 1069-74.
185. Guzik DC, Winn K. The association of chorionamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11-6.
186. Desa DJ, Trevenen CL. Intrauterine infections with group B  $\beta$ -haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 237-9.
187. Bergqvist G, Holmberg G, Rydner T, Vaclavinkova V. Intrauterine death due to infection with group B streptococci. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 57: 127-8.
188. Singer DB, Campognone P. Perinatal group B streptococcal infection in midgestation. *Pediatr Pathol* 1986; 5: 271-6.
189. Hood M, Janney A, Dameron G. Beta haemolytic Streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 809-18.
190. Becroft DMO, Farmer K, Mason GH, Morris MC, Steward JH. Perinatal infection by group B  $\beta$ -haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83: 960-6.
191. Christensen KK, Christensen P, Hagerstrand I, Linden V, Nordbring F, Svenningsen N. The clinical significance of group B streptococci. *J perinat Med* 1982; 10: 133-46.
192. Tolockiene E, Morsine E, Holst E, Herbst A, Ljungh A, Svenningsen N, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 511-8.
193. Romero R, Munoz H, Gomez R, Sherer DM, Grezzi F, Ghidina A, et al. Two thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic amniocentesis are the result of a pre-existing sub-clinical inflammatory process of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 261.
194. Romero R, Gomez R, Grezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93.
195. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO. Risk factors for fetal death in white, black and hispanic women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 490-5.
196. Petersson K. Diagnostic evaluation of fetal death with special reference to intrauterine infection(dissertation). Stockholm: Division of Obstetrics and Gynecology, Department of clinical science, Karolinska Institutet; 2002.
197. Bergstrom S. Genital infections and reproductive health: infertilità and morbidity of mother and child in developing countries. *Scand J Infect Dis* 1990; 69: 99-105.
198. Overbach AM, Daniel SH, Cassidy G. The value of umbilical cord histology in the management of potential perinatal infection. *J Pediatr* 1970; 76: 22-31.
199. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Bendetti JK, et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal

- Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 1982; 19: 1585-8.
200. Jain A, Nag VL, Goel NM, Chaturvedi UC. Adverse foetal outcome in specific IgM positive Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Indian J Med Res* 1991; 94: 420-3.
  201. Thorp JM, Katz VL, Fowler LJ, Kurtzman JT, Bowes WA. Fetal death from chlamydial infection across intact amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 1245-6.
  202. Oppenheimer EH, Winn KJ. Fetal gonorrhea with deep tissue infection occurring in utero. *Pediatrics* 1982; 69: 74-6.
  203. Galask RP, Varner MW, Petzold R, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 915-28.
  204. Plaza MC, Gilbert-Barnes E. Fetal death in utero secondary to *Listeria Monocytogenes* placental infection. *Pediatr Pathol Molec Med* 2001; 20: 433-7.
  205. Frederksen B, Samuelson S. Feto-maternal listeriosis in Denmark 1981-1988. *J Infect* 1992; 24: 277-87.
  206. Kelly CS, Gibson JL. Listeriosis as a cause of fetal wastage. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 91-7.
  207. Halliday HL, Hirata T. Perinatal listeriosis: a review of twelve patients. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 405-10.
  208. Southern PM. Bacteremia due to *Agrobacterium tumefaciens* (radiobacter): report of infection in a pregnant woman and her stillborn fetus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24: 43-5.
  209. Bider D, Ben-Rafael Z, Barkai G, Mashiach S. Intrauterine fetal death apparently due to *Candida chorioamnionitis*. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244: 175-7.
  210. Bendon RW, Bornstein S, Faye-Petresen OM. Two fetal deaths associated with maternal sepsis and with thrombosis of the intervillous space of the placenta. *Placenta* 1998; 19: 385-9.
  211. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 280-1.
  212. Mathews JE, Mattai M, Peedicayil A, Mathews KP, Ponnaiya J, Jasper MP. Subclinical chorioamnionitis as a causal factor in unexplained stillbirths. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 43-4.
  213. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927-41.
  214. Oppenheimer LW, Farine D, Ritchie JW, Lewinsky RM, Telford J, Fairbanks LA. What is a low-lying placenta? *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165: 1036-8.
  215. Li DK, Wi S. Maternal placental abnormality and the risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 608-11.
  216. Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, Ometto A, Capuzzo E, Guaschino S. Early morbidity and neurodevelopmental outcome in low-birthweight infants born after third trimester bleeding. *Am J Perinatol* 1994; 11: 85-90.
  217. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1985; 66: 89-92.
  218. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology*. 1997; 205: 773-6.
  219. Bretelle F, Courbière B, Mazouni C, Agostini A, Cravello L, Boubli L, Gannerre M, D'Ercole C. Management of placenta accreta: morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 133: 34-9.
  220. Catanzarite V, Maida C, Thomas W, Mendoza A, Stanco L, Piacquadro KM. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18: 109-15.
  221. Oyelese KO, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv*. 1999; 54: 138-45.
  222. Gianopoulos J, Carver T, Tomich PG, Karlman R, Gadwood K. Diagnosis of vasa previa with ultrasonography. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 488-91.
  223. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, Lashley S, Schachter M, Tovbin Y, Goldstein V, Smulian JC. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 937-42.
  224. Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer D. Intrauterine growth retardation. In: Gilbert-Barnes E, Debich-Spicer D. *Embryo & fetal pathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; 310-20.
  225. Gruenewald P. Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate* 1963; 5: 215-221.
  226. Lubchenko IO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
  227. Lee W, Dester RI, Ebersole KD, Huang R, Blanckaert K, Romero R. Birth weight prediction by three-dimensional ultrasonography: fractional limb volume. *J Ultrasound Med*. 2001; 20: 1283-1292.
  228. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 445-452.
  229. Ferrazzi E, Nicolini U, Kustermann A. Routine obstetrics ultrasound: effectiveness of a cross-sectional screening of fetal growth retardation. *J Clinical Ultrasound* 1986; 14: 17-22.
  230. Goodling RC. Need for differentiation of small-for-gestational age infants and those with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 1024.
  231. Goodling RC. Intrauterine growth retardation is not the

- same as small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1642.
232. Froen J, Gardosi J, Thurmann et al. Retriected fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
  233. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005; 331: 1113-7.
  234. Cnattigius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population base cohort study. *BJM* 1998; 316: 1483-7.
  235. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N. Engl J Med* 1999; 340: 1234-8.
  236. Sheridan C. Intrauterine growth restriction. Guideline for Australian Family Physician 2005; 34: 717-23.
  237. Royal College of Obstetrician and Gynaecologist. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guideline n.31; 2002. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/>.
  238. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 490-6.
  239. Miozzo M, Simoni G. The role of imprinted genes in fetal growth. *Biol Neonate* 2002; 81: 217-28.
  240. Falls JG, Pulford DJ, Wylie AA, Jirtle RL. Genomic imprinting: implication for human disease. *Am J pathol* 1999; 15: 635-47.
  241. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends genet* 1991; 7: 45-9.
  242. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 861-73.
  243. Silver RM. Fetal Death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
  244. Kjerst M, Aagaard-Tillery KM, porter F, Lane RH, Varner Mw, Lacrousiere Y. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 66.1-66.6.
  245. Cosmi EV, Maranghi L, Cosmi E, Gojnic M, Salernitano D. Droghe e gravidanza. *Ann. Ist Sup Sanità* 2002; 38: 265-270.
  246. Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand.* 1992; 86: 555-7.
  247. Mastroiacovo P, Bertolini R, Licata D. Fetal growth in the offspring in epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand.* 1988; 78: 110-4.
  248. Aviles A, Diaz-Maquero JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers trated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243-8.
  249. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
  250. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA. Hazard of oral anticoagulants during pregnancy. *Jama* 1980; 243: 1549-51.
  251. Maulik D. Fetal growth restriction. The etiology. *Clinical Obstet Gynecol* 2006; 49: 228-35.
  252. Maisoner M, Correa A, Misra D. A review of the literature on the effect of ambient air pollution in fetal growth. *Environ Res.* 2004; 95: 106-15.
  253. Lui S, Krewski D, Shi. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcome in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1773-8.
  254. Landrigan PJ, Lioy PJ, Thurston G. NIEHS World Trade CEnter Working Group. Health and environmental consequences of the world trade center disaster. *Environ Healt Perspect.* 2004; 112: 731-9.
  255. Perera FP, Tang D, Rauth V. Relationships among polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center and effects on fetal growyh. *Environ Healt Perspect.* 2005; 113: 1062-7.
  256. Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatrica* 2005; 94 (suppl 449): 7-13.
  257. Linee guida SIEOG. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. Edizione 2006. Cento (FE): Editeam gruppo editoriale.
  258. Calvert JP, Crean EE, Newcomb RG, Pearson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *Br Med J.* 1982; 285: 486-9.
  259. Stuart JM, Healy TJ, Sutton M, Swingler GR. Symphysis-fundus measurements in screening for small-for-dates infants: a community based study in Gloucestershire. *J R Coll Gen Pract.* 1989; 39: 45-8.
  260. Haram K, Softeland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 93: 5-12.
  261. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106: 309-17.
  262. ACOG practice bulletin. Intrauterine growth restriction n°12 january 2000. Clinical management for obtetrician-gynecologist. *Intrn J Gynecol Obstet* 2001; 72: 85-96.
  263. Frusca T, Danti L. Ritardo di crescita intrauterina. In: Arduini D. *Trattato di Ecografia in Ostetricia e Ginecologia*. Milano: Poletto editore, 2002.
  264. Ferrazzi E. Classificazione prenatale della severità del ritardo di crescita. In: *Trattato di Ecografia in Ostetrica e Ginecologia*. Poletto Editore 2002.
  265. Paladini D, Taglione A. Management flussimetrico del feto «growth restricted». In:

- Iaccarino M, Paladini D. *Ecografia in Ostetricia*. Roma: Verduci Editore, 2005.
266. Nicolini U, Todros T, Ferrazzi E, et al. Transverse fetal growth curves. A multicenter study. *Minerva Ginecol* 1986; 38: 873-87.
  267. Parazzini F, Cortinovis I, Bortolus R. Standard di peso alla nascita in Italia. *Ann Ost Gin Med Perin* 1991; CXII: 203.
  268. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customised versus population-based birthweight standars in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114: 474-7.
  269. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; 108 (8): 830-4.
  270. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112 (8): 1026-33.
  271. Alfrevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 1997.
  272. Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR. Fetal death after normal biophysical profile score: an eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1231-6.
  273. Ferrazzi E, Pardi G, Buscaglia M. The correlation of biochemical monitoring versus umbilical flow velocity measurements of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1081.
  274. Weiner C. The relationship between umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1198.
  275. Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 3: 320-334.
  276. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch. Dis. Child. Fetal neonatal Ed.* 2007; 92: 62-7.
  277. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcomes in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2004; 23: 119-25.
  278. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2002; 19: 140-6.
  279. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 111-8.
  280. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2001; 18: 571-7.
  281. Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Human Development* 2005; 81: 877-87.
  282. JP Neilson, Z Alfrevic Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, first published online: 21 October 1996, Issue 4, 1996.
  283. Vasapollo B, Valensise H, Novelli GP, Larciprete G, Di Pierro G, Altomare F, Casalino B, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function and morphology in pregnancy complicated by intrauterine fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 452-7.
  284. Vasapollo B, Valesise H, Novelli GP, Altomare F, Galante A, Arduini D. Abnormal maternal cardiac function preceded the clinical manifestation of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 23-9.
  285. Banfo JE, Kametas NA, Cambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in fetal growth-restricted and non-growth-restricted small-for-gestational age pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 51-7.
  286. Khaw A, Kametas NA, Turan OM, Bamfo JE, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG* 2008; 115: 369-76.
  287. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1762-7.
  288. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27 (3): 264-7.
  289. Spencer K, Cowans N.J. Avgidou K, Molina F, Nicolaides K.H. First trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 13-9.
  290. Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatrica* 2005; 94 (suppl 449): 7-13.
  291. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC 1999 Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 14: S90-S96.
  292. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2.
  293. Cunningham FG, et al. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Stamford,

- Connecticut: Appleton and Lange; 1997.
294. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer, 1995.
  295. Fletcher MA. Gross examination of the placenta. In: Physical Diagnosis in Neonatology. Philadelphia: Lippincott, 1998; 77.
  296. Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 765-7.
  297. Naeye RL. Umbilical cord length: Clinical significance. *J Pediatr* 1985; 107: 278-81.
  298. Edmonds HW. The spiral twist of the normal umbilical cord in twins and in singletons. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67: 102-20.
  299. Malpas P, Symonds EM. Observations in the structure of the human umbilical cord. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 746-50.
  300. Chaurasia BD, Agarwal BM. Helical structure of the human umbilical cord. *Acta Anat (Basel)* 1979; 103: 226-30.
  301. Roach MR. The umbilical vessels. Perinatal medicine, 13th ed. Hagerstown, Maryland: Harper and Row, 1976; 134-42.
  302. Van Dijk CC, Franx A, de Laat MWM et al. The umbilical coiling index in normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 280-3.
  303. Strong TH Jr, Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 409-11.
  304. Benirschke K. Obstetrically important lesions of the umbilical cord. *J Reprod Med* 1994; 39: 262-72.
  305. Kanayama MD, Gaffey TA, Ogburn PL Jr. Constriction of the umbilical cord by an amniotic band, with fetal compromise illustrated by reverse diastolic flow in the umbilical artery. A case report. *J Reprod Med* 1995; 40: 71-3.
  306. Machin GA, Ackerman J, Gilbert-Barnes E. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 462-71.
  307. Trevisanuto D, Doglioni N, Zanardo V, Chiarelli S. Overcoiling of the umbilical cord. *J Pediatr* 2007; 150: 112.
  308. Baergen RN. Cord abnormalities, structural lesions and cord «accidents». *Seminars in Diagnostic Pathology* 2007; 23-32.
  309. Hallak M, Pryde PG, Qureshi F, Johnson MP, Jacques SM, Evans MI. Constriction of the umbilical cord leading to fetal death: a report of three cases. *J Reprod Med* 1994; 39: 561-5.
  310. Virgilio LA, Spangler DB. Fetal death secondary to constriction and torsion of the umbilical cord. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 32-3.
  311. Sun Y, Arbuckle S, Hocking G, Billson V. Umbilical cord stricture and intrauterine fetal death. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 723-32.
  312. Glanfield PA, Watson R. Intrauterine fetal death due to torsion. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 357-8.
  313. Kiley KC, Perkins CS, Penney LL. Umbilical cord stricture associated with intrauterine fetal demise. A report of two cases. *J Reprod Med* 1986; 31: 154-6.
  314. Bendon RW. Articles on umbilical cord torsion and fetal death. *Pediatric and developmental Pathology* 2007; 10: 165-6.
  315. Herman A, Zabow P, Segal M, Ron-el R, Bukovsky Y, Caspi E. Extremely large number of twists of the umbilical cord causing torsion and intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 1991; 35: 165-7.
  316. Reles A, Friedman W, Vogel M, Dudenhausen JW. Intrauterine fetal death after strangulation of the umbilical cord by amniotic bands. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991; 51: 1006-8.
  317. Minakami H, Akahori A, Sakurai S, Yamauchi A, Sato I. Umbilical vein thrombosis as a possible cause of perinatal morbidity or mortality: report of two cases. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27: 97-101.
  318. Baxi LV, Daftary A, Loucopoulos A. Single fetal demise in a twin gestation: umbilical vein thrombosis. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 266-7.
  319. de Laat M, Franx A, van Alderen E, Nikkels P, Visser G. The umbilical coiling index, a review of the literature. *J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 17: 93-100.
  320. de Laat M, Franx A, Bots ML, Visser GH, Nikkels PG. Umbilical coiling index in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1049-55.
  321. Ercal T, Lacin S, Altunyurt S, Saygili U, Cinar O, Mumcu A. Umbilical coiling index: is it a marker for the foetus at risk? *Br J Clin Pract* 1996; 50: 254-6.
  322. Strong TH, Finberg HJ, Mattox JH. Antepartum diagnosis of noncoiled umbilical cords. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1729-33.
  323. Degani S, Lewinsky RM, Berger H, Spiegel D. Sonographic estimation of umbilical coiling index and correlation with Doppler flow characteristics. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 990-3.
  324. Rana J, Ebert GA, Kappy KA. Adverse perinatal outcome in patients with an abnormal umbilical coiling index: *Obstet Gynecol* 1995; 85: 573-7.
  325. Horn LC, Faber R, Stepan H et al. Umbilical cord hypercoiling and thinning: a rare cause of intrauterine death in the second trimester of pregnancy. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 20-4.
  326. Ling SY, Hwang JL, Huang LW. Umbilical cord stricture causing intrauterine fetal death in a 22-week fetus. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 73-5.
  327. French AE, Gregg V H, Newberry Y, Parsons T. Umbilical cord stricture: a cause of recurrent fetal death. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105: 1235-9.
  328. Peng HQ, Levitin-Smith M, Rochelson B, Kahn E. Umbilical cord stricture and overcoiling are common causes of fetal demise. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9: 14-9.

329. Bakotic BW, Boyd T, Poppiti R, Pflueger S. Recurrent umbilical cord torsion leading to fetal death in 3 subsequent pregnancies: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1352-5.
330. Hadar A, Hallak M. Single umbilical artery and umbilical cord torsion leading to fetal death. *J Reprod Med* 2003; 48: 739-40.
331. Kaplan C. Twist and shout: the excitement over coils in the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 1-2.
332. Dunlon CR, Furdon SA, Clark DA. Look before you clamp: delivery room examination of the umbilical cord. *Advances in Neonatal Care*, 2002; 1: 19-26.
333. Miller ME, Higginbottom M, Smith DW. Short umbilical cord: its origin relevance. *Pediatrics* 1981; 67: 618-21.
334. Moessinger AC, Blanc WA, Marone PA, Polsen DC. Umbilical cord length as an index of fetal activity: Experimental study and clinical implications. *Pediatrics Res* 1982; 16: 109-12.
335. Baergen RN, Malicki D, Behling C, Benirschke K. Morbidity, mortality, and placental pathology in excessively long umbilical cords: retrospective study. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 144-53.
336. Yeap M L, Kenneth K, Tee CS, Yeo GSH: Umbilical Cord Prolapse And Emergency Caesarean Section - A Review Of 25 Cases. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2001; 1: 10-4.
337. Lin MG. Umbilical cord prolapse. *Obstet gynecol Surv* 2006; 61: 269-77.
338. Di Renzo GC, Burnelli L, Luzietti R, Koutas I, Mattei A, Gerli S. Acute use of atosiban during labor at term. *First SGI International Summit Preterm Birth. Society for Gynecologic Investigation*, 2005: 217.
339. Sepulveda W, Rojas I, Robert J.A, Schnapp C, Alcalde J.L. Velamentous umbilical cord insertion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; 21: 564-9.
340. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, sekizawa A, Okai T. Velamentous cord insertion: significance of prenatal detection to predict perinatal complications. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2006; 45: 21-5.
341. Malinowski W. Umbilical cord complications in twin pregnancies. *Ginekol Pol.* 2003; 74: 1208-12.
342. Summerville JW, Powar JS, Ueland K. Umbilical cord hematoma resulting in intrauterine fetal demise: a case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 213-6.
343. Brown R, Nicolaides K. Umbilical cord hematoma associated with an umbilical cord cyst and fetal death at 28 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 223-5.
344. Schreier R, Brown S. Hematoma of the umbilical cord: report of a case. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 798-800.
345. Fortune DW, Ostor AG. Umbilical artery aneurysm. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 339-40.
346. Bonilla-Musoles F, Ramirez JV, Correia da Fonseca RJ, Pellicer A, Meyer A. Thrombosis of the umbilical vein in the ultrasound image-pathological findings and review of the literature. *Ultraschall Med* 1985; 6: 346-50.
347. Abrams SL, Callen PW, Filly RA. Umbilical vein thrombosis: sonographic detection in utero. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 283-5.
348. Fritz MA, Christopher CR. Umbilical vein thrombosis and maternal diabetes mellitus. *J Reprod Med* 1981; 26: 320-4.
349. Brewster JA, Quenby SM, Alfievic Z. Intra-uterine death due to umbilical cord thrombosis secondary to antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1999; 8: 558-9.
350. Raspollini MR, Oliva E, Roberts D. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. *J Maternal-fetal and Neonatal Medicine* 2007; 20: 113-23.
351. Karin P, Katrina B, Roger B, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
352. Barbati A, Fratini D, Cacace MG, Iotta L, Di Renzo GC. Indagine sulle morti fetali endouterine: incidenza e cause riscontrate nel periodo 1994-2006. *Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia* 2007; 16: 736-41.
353. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8 (4): 345-78.
354. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 150-7.
355. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 840-5.
356. Silver RM, Varner MW, Reddy U et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007: 433-44.
357. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-8.
358. Gruenberger W, Gerstner GJ. The causes of antepartum fetal death: a clinico-pathological study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1980; 7: 210-4.
359. Dunlon CR, Furdon SA. Part 2: Assessment of the umbilical cord outside of the delivery room. *Advances in Neonatal Care* 2002; 4: 187-97.
360. Kraus S, Redline RW, Gersell DH, Nelson DM, Dicke JM. Basic pathways of perinatal and peripartum injury: a pathogenic approach to placental interpretation. In: Kraus S, Redline RW, Gersell DH, Nelson DM, Dicke JM. *Placental Pathology*. Washington: AFIP-ARP Press, 2004.
361. Gilbert-Barness E, Debich-

- Spicer D. Late fetal death, stillbirth and neonatal death. In: Embryo & fetal pathology. Cambridge: Cambridge University Press, 2004; 29.
362. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990; 30: 344-57.
363. De Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 323-8.
364. Silver RM. Fetal Death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
365. Bernische K, Kaufmann P. Transplacental hemorrhage, cell transfer, trauma. In: Pathology of the human placenta. Fourth Edition. New York: Springer, 2000; 492-515.
366. Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP. A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1502-10.
367. Gilbert-Barness. Causes of fetal and neonatal death. In: Gilbert E, ed. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Second Edition. St Louis: Mosby Elsevier, 2007.
368. Herrmann U, Sidiropoulos D. Amniocentese bei rhesusnegativen Frauen: Häufigkeit und Konsequenzen fetomaternaler Transfusionen. *Arch Gynecol* 1986; 239: 241-3.
369. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwaz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868-72.
370. Warren RC, Butler J, Morsman JM, McKenzie C, Rodeck CH. Does chorionic villus sampling cause feto-maternal haemorrhage? *Lancet* 1985; 1: 691.
371. Pollack MS, Montague ACW. Transplacental hemorrhage in post term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 383-7.
372. Luyet F, Schmid J, Maroni E, Duc G. Massive feto-maternal transfusion during external version with fatal outcome. *Arch Gynaecol* 1976; 221: 273-5.
373. Gjode P, Rasmussen TB, Jorgensen J. Fetomaternal bleeding during attempts at external version. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 571-3.
374. Eden FG. Fetal-induced trauma as a cause of antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 830-1.
375. Salama A, David M, Wittmann G, et al. Use of the gel agglutination technique for determination of fetomaternal hemorrhage. *Transfusion* 1998; 38: 177-80.
376. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 1957; 35: 637-8.
377. NCCLS. Fetal Red Cell Detection. Approved Guideline. NCCLS document H52- A (ISBN 1-56238-452-X). Pennsylvania: NCCLS, 2001. <http://www.clsi.org/source/orders/free/h52-a.pdf>.
378. Lafferty JD, Raby A, Crawford L, et al. Fetal-maternal hemorrhage detection in Ontario. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 72-7.
379. Iyer R, McElhinney B, Heasley N, et al. False positive Kleihauer tests and unnecessary administration of anti-D immunoglobulin. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 405-8.
380. Davis BH, Olsen S, Bigelow N, Chen JC. Detection of fetal red cells in fetomaternal hemorrhage using a fetal hemoglobin monoclonal antibody by flow cytometry. *Transfusion* 1998; 38: 749-56.
381. Dziegiel MH, Koldkjaer O, Berkowicz A. Massive antenatal fetomaternal hemorrhage: evidence for long-term survival of fetal red blood cells. *Transfusion* 2005; 45: 539-44.
382. Porra V, Bernaud J, Gueret P, et al. Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the fetal cell count kit. *Transfusion* 2007; 47: 1281-9.
383. BCSH blood transfusion and haematology task forces. The estimation of fetomaternal haemorrhage. *Transfus Med* 1999; 9: 87-92.

