



Correlazioni tra quadri flussimetrici prenatali e reperti anatomico-patologici placentari in feti con restrizione di crescita tardiva

Barbara Bianchi¹, Silvia Bariselli¹, Annalisa Rizzo¹, Manuela Formica², Barbara Dal Bello³

¹Clinica Ostetrico-Ginecologica, ²Istituto di Radiologia, e ³S.C. di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Correlazioni tra quadri flussimetrici prenatali e reperti anatomico-patologici placentari in feti con restrizione di crescita tardiva

La restrizione di crescita intrauterina (IUGR) è una condizione patologica che può essere conseguenza di numerosi fattori, primo tra tutti l'insufficienza placentare. Si può manifestare in epoche precoci con rischi fetali di morbilità e mortalità elevate mentre quando insorge in epoche più tardive le complicanze fetali sono meno rilevanti ma pur sempre presenti. In questo studio abbiamo correlato parametri doppler flussimetrici fetali quali l'arteria cerebrale media (ACM) e l'indice cerebroplacentare (ICP) con la quantità di liquido amniotico e i quadri anatomico-patologici placentari al fine di valutarne l'utilità nella gestione dei feti late IUGR. È stata evidenziata una correlazione significativa tra ICP<1.1 e lesioni placentari suggestive di impianto superficiale (arterie muscolarizzate, nidi di trofoblasto intermedio immaturo), ematomi e vasculopatia trombotica fetale di grado lieve. La diminuzione patologica del liquido amniotico è risultata fortemente correlata alla vasodilatazione dell'ACM piuttosto che a un ICP patologico. La valutazione della flussimetria doppler e un accurato studio anatomico-patologico della placenta possono apportare preziose informazioni per la gestione pre- e postnatale dei feti con late onset IUGR.

Correlations between Doppler velocimetry parameters and placental patho-anatomical findings in fetuses with late onset IUGR

IUGR (intrauterine growth restriction) is a pathological condition which may be due to several factors, mainly placental insufficiency. IUGR may occur in early pregnancy with high fetal morbidity and mortality, while when it occurs later fetal complications are less relevant but still present. In this study we correlated doppler velocimetry parameters, such as middle cerebral artery (MCA) and cerebroplacental ratio (CPR), with the amniotic fluid index (AFI) and patho-anatomical placental findings in order to value their utility in the management of late IUGR fetuses. We found a significant correlation between CPR<1.1 and placental lesions suggestive of superficial implantation (muscularized arteries, immature intermediate trophoblast), hematomas and fetal vascular thrombosis. The pathological decrease of amniotic fluid resulted strongly correlated to MCA vasodilation rather than to a pathological CPR. The evaluation of doppler velocimetry and an accurate patho-anatomical study of the placenta may lead to precious information about pre- and postnatal management of fetuses with late onset IUGR.

Introduzione

La restrizione di crescita intrauterina (IUGR, Intrauterine Growth Restriction) viene definita come l'impossibilità da parte del feto di raggiungere il proprio potenziale di crescita geneticamente determinato. Nella pratica clinica viene identificata con una crescita e un peso alla nascita inferiori al 10° percentile o a -2DS (deviazioni standard) rispetto a feti di pari età/epoca gestazionale, sesso, origine etnica e ordine di nascita. Tale condizione è associata a un aumentato rischio di mortalità e morbilità perinatale [1]. La corretta identificazione dei feti IUGR e di quelli che corrono il rischio di sviluppare tale complicanza a causa di un ambiente intrauterino non favorevole è un evento cruciale nel management della gravidanza in quanto permette di migliorare l'outcome fetale e neonatale attraverso un più accurato timing del parto. A differenza dei feti piccoli per l'età gestazionale ma geneticamente predeterminati per quel peso, i feti IUGR hanno subito in utero un periodo definito di "sofferenza fetale cronica" che ha portato a una redistribuzione del circolo fetale e a conseguenti modificazioni della flussimetria in diversi distretti fetali. La restrizione di crescita è una condizione che si può presentare in epoche gestazionali molto diverse con evoluzione e conseguenze sul feto radicalmente differenti. I casi ad insorgenza precoce (early IUGR), essendo spesso di maggior gravità, sono stati oggetto di numerosi studi tra cui alcuni randomizzati mentre scarse sono le segnalazioni sui casi di IUGR ad insorgenza tardiva. Numerosi fattori intrinseci (potenziale di accrescimento geneticamente determinato) ed estrinseci (perfusione e struttura placentare, caratteristiche materne) concorrono nel determinare e influenzare l'accrescimento fetale e una loro modificazione è conseguentemente responsabile di un difetto di crescita del feto [2]. Tra i fattori estrinseci il più frequente è l'insufficienza placentare, condizione riconducibile ad un ridotto flusso ematico utero-placentare ed a infarti placentari pregressi o recenti e causa a sua volta di un diminuito apporto di sostanze nutrienti al feto [2-3]. Tale condizione patologica porta all'attivazione di una serie di meccanismi adattativi fetali volti ad attuare una redistribuzione verso tessuti che necessitano un maggiore apporto di nutrienti e ossigeno [4].

Indipendentemente dall'eziologia la diagnosi è prettamente ecografica. La valutazione del profilo biofisico, della biometria fetale e della flussimetria permettono il monitoraggio della gravidanza nella sua evoluzione con un tempestivo espletamento del parto quando dovesse verificarsi un deterioramento dei parametri sopra descritti. La valutazione della flussimetria dell'arteria ombelicale ha grande utilità nel monitoraggio dei feti con early onset IUGR mentre nei casi di restrizione di crescita tardiva la maggioranza degli eventi avversi avviene in feti con flussimetria ombelicale nella norma. Al contrario, la letteratura segnala che le alterazioni dell'indice di pulsatilità dell'arteria cerebrale media nei feti con late onset IUGR sono associate ad un outcome perinatale sfavorevole e ad un alterato sviluppo neurologico. Anche l'indice cerebroplacentare, che combina gli indici di pulsatilità dell'arteria cerebrale media e dell'arteria ombelicale, è un miglior indicatore di ipossia, rispetto alle due componenti individuali, nei modelli clinici e animali [5-6]. Un ulteriore aiuto nella comprensione della complessa dinamica di questi eventi può derivare dalla valutazione del quadro anatomo-patologico placentare.

Scopo del lavoro

Lo scopo di questo studio è di evidenziare la correlazione tra quadri flussimetrici ed ecografici fetali e reperti anatomo-patologici placentari in gravidanze caratterizzate da feti con diagnosi di restrizione di crescita tardiva nati ad un'epoca gestazionale maggiore di 34 settimane. In particolare è stata posta attenzione al legame intercorrente tra l'indice cerebro placentare e il quadro anatomo-patologico placentare.

Materiali e metodi

In questo studio sono state valutate tutte le donne gravide che hanno partorito un feto singolo con età gestazionale superiore alle 34 settimane compiute e con diagnosi accertata di IUGR presso la Clinica Ostetrico-Ginecologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo 2005-2011. Per l'inclusione delle gravide nel gruppo di studio sono stati valutati i seguenti criteri:

- età gestazionale confermata in occasione dell'ecografia di datazione effettuata nel primo trimestre di gestazione;
- età gestazionale al parto superiore alle 34 settimane compiute;
- assenza di anomalie cromosomiche e/o malformazioni fetali ecograficamente rilevabili;
- deflessione della curva di crescita della circonferenza addominale fetale al di sotto del 10° percentile rispetto alle curve di crescita standard per la nostra popolazione [7];
- peso alla nascita <10° percentile [8].

Le indagini ecografiche, eseguite per via transaddominale, sono state effettuate con due apparecchi dotati di sonda multifrequenza, sonda transvaginale e ottima possibilità di amplificazione dell'immagine (ecografi Aloka 5500 e GE 730 Expert). Le gravide oggetto dello studio sono state sottoposte alla valutazione della biometria fetale (BPD, HC, AC, FL, HL) ogni 2 settimane mentre il monitoraggio della flussimetria dell'arteria ombelicale (AO), arteria cerebrale media (ACM) e dotto venoso (DV) tramite la valutazione del Pi (indice di pulsatilità) è iniziato contestualmente alla diagnosi di IUGR ed è continuato fino al momento del parto (con l'ultima valutazione effettuata entro 48 ore dal parto). L'indice cerebroplacentare, ricavato dal rapporto $Pi\ ACM / Pi\ AO$, è stato utilizzato per valutare la redistribuzione della circolazione fetale e l'insorgenza del brain sparing. In letteratura è stato proposto per l'ICP nei feti in epoche gestazionali avanzate il cut-off di 1.1 per distinguere i feti a prognosi migliore da quelli maggiormente compromessi [5]. In tutte le gravide è stata valutata la quantità di liquido amniotico attraverso la misurazione ecografica dell'Amniotic Fluid Index (AFI) ed è stato definito come valore patologico una quantità di liquido inferiore al 5° percentile per l'età gestazionale (oligoidramnios) [3, 9]. Reperti normali o patologici cardiotocografici sono stati valutati in relazione all'ultima registrazione eseguita prima dell'espletamento del parto, in alcuni casi prima dell'insorgenza del travaglio di parto e in altri durante il travaglio stesso.

Al momento del parto sono stati valutati l'Apgar score, la glicemia, il pH del sangue arterioso cordonale e l'eccesso di basi; in alcuni casi è stato valutato anche il pH del sangue venoso cordonale.

Durante la prima settimana di vita i neonati sono stati sottoposti a scansioni ultrasonografiche cerebrali seriate ogni 48-72 ed a indagini con l'obiettivo di indagare alcune condizioni patologiche con un grande impatto sulla prognosi neonatale quali: displasia broncopolmonare, leucomalacia periventricolare, emorragia intracranica (classificata secondo le categorie proposte da Papile et al. [10]), enterite necrotizzante. La placenta è stata chiusa in un contenitore contenente formalina tamponata al 10% è stata inviata all'Istituto di Anatomia Patologica. L'analisi delle sue caratteristiche macroscopiche e microscopiche è stata effettuata seguendo le linee-guida dell'Istituto in accordo con quelle del College of American Pathologist [11]. La procedura seguita per l'analisi dei campioni è composta dai seguenti passaggi:

- estrazione dal contenitore di trasporto;
- drenaggio del sangue in eccesso e rimozione di eventuali coaguli di sangue;
- asportazione e campionamento delle membrane amnio-coriali (1-2 rolls);
- misurazione, asportazione e campionamento del cordone ombelicale (3 sezioni);
- misurazione del disco placentare e della distanza più breve tra il suo margine e il punto di inserzione del cordone;

- pesatura dell'organo;
- ispezione della superficie materna e fetale;
- esecuzione di tagli paralleli ogni 1-2 cm, iniziando dalla faccia materna e proseguendo verso quella fetale;
- valutazione macroscopica delle sezioni;
- rimozione di 2-3 blocchi di parenchima a tutto spessore (circa 3-4 cm di profondità), selezionando lesioni patologiche ed aree apparentemente sane;
- inclusione in paraffina e colorazione dei prelievi per l'osservazione al microscopio ottico.

Le alterazioni morfologiche rilevate durante l'analisi dei campioni sono state successivamente messe in relazione con il quadro flussimetrico prenatale (in particolar modo con l'ICP), la presenza di fattori materni, l'epoca gestazionale al momento del parto e la gravità del ritardo di crescita.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, il confronto tra i gruppi è stato effettuato con il test di Student non appaiato o analisi della varianza (ANOVA test) seguito dal Bonferroni post hoc test per la comparazione dei gruppi. Le frequenze osservate tra i gruppi sono state organizzate in tabelle di contingenza e analizzate con il test Chi-quadro; per alcune variabili sono stati calcolati gli odds ratio (OR). I dati analizzati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di $p \leq 0.05$.

Risultati

In questo studio è stato analizzato un campione di 93 feti IUGR, tra cui 49 di sesso femminile e 44 maschile. Le donne gravide presentavano un'età media di 32 anni (± 5.4).

L'età gestazionale al momento del parto era in media di 36.6 settimane (± 1.68) e il periodo intercorso tra la diagnosi di IUGR e il parto di 22 giorni (± 21.1).

Considerando la patologia materna, abbiamo rilevato 21 casi di ipertensione gestazionale (tra cui 16 casi di preeclampsia) e 2 casi di sindrome HELLP, mentre in 8 gravide si è sviluppato un diabete gestazionale. Un distacco di placenta clinicamente evidente si è verificato nel corso di 3 gravidanze e 5 donne hanno avuto, in epoca pre o post-concezionale, diagnosi di patologia autoimmune (malattia infiammatorie croniche intestinali, lupus eritematoso sistemico, connettivite, tiroidite).

L'AFI è risultato normale in 35 casi (37.6%), ai limiti inferiori della norma in 23 casi (24.7%), 32 gestanti presentavano oligoidramnios (34.4%) e 3 anidramnios (3.2%).

Nel nostro campione si è evidenziata una vasocostrizione dell'arteria ombelicale in 34 gravide (36.56%) e assenza di flusso in diastole in 7 (7.5%). In nessun caso è stato riscontrato flusso reverse.

Le misurazioni dell'indice di pulsatilità dell'ACM hanno evidenziato una vasodilatazione patologica di compenso in 52 campioni (55.9%). Il dotto venoso è stato indagato in 63 gravide su 93: una vasocostrizione è stata rilevata solo in 2 casi.

Per ciò che riguarda l'indice cerebroplacentare, è stato considerato come cut-off il valore 1.1, indicato in letteratura [5] come parametro più attendibile per la valutazione della prognosi fetale. Nel nostro campione 64 gravide presentavano un ICP nella norma mentre in 29 casi l'ICP era inferiore a 1.1.

L'ultima cardiocografia precedente il parto ha rilevato anomalie del battito cardiaco fetale in 13 casi. Il parto è avvenuto per le vie naturali in 20 casi, con taglio cesareo in 72 casi e in un unico caso si è reso necessario il ricorso ad un parto operativo vaginale.

È stata effettuata una valutazione dei parametri neonatali per tutti i neonati seguiti nello studio.

Il peso medio alla nascita è stato di 1967 g con un valore minimo di 1340 g e un massimo di 2610 g. Il rapporto tra il peso osservato e il peso atteso per feti sani di pari epoca gestazionale, sesso, origine etnica e ordine di nascita è risultato 0.67 (± 0.08).

Il pH arterioso cordonale è stato misurato per 89 neonati ed è risultato di 7.31 ± 0.07 . Nei 79 casi in cui è stato valutato l'eccesso di basi (BE) questo è risultato in media di -1.18 ± 3.02 .

Tutti i bambini sono stati ricoverati presso l'unità di terapia intensiva neonatale e/o presso il reparto di neonatologia del Policlinico San Matteo per un periodo compreso tra i 2 e i 124 giorni (media di 13.6 ± 14.51). Durante la degenza 35 di loro hanno mostrato un episodio di ipoglicemia.

Tra le gravide seguite nello studio nessuna è andata incontro a morte endouterina fetale, mentre in un unico caso si è verificato un decesso neonatale. Il neonato di sesso femminile, partorito a 34 settimane e 1 giorno con taglio cesareo, ha sviluppato una grave forma di distress respiratorio che ha richiesto l'utilizzo della ventilazione meccanica. A questo si è aggiunto un grave quadro di sepsi che ne ha causato la morte a 8 giorni dal parto. L'analisi anatomico-patologica della placenta ha rilevato un'abbondante quantità di fibrina intervillosa, ipoplasia dei villi, impianto superficiale e trofoblasto immaturo.

Nel nostro campione sono state riscontrate le seguenti patologie neonatali:

- displasia broncopolmonare (BPD), un unico caso (1.1%);
- sepsi, un solo caso associato a morte neonatale;
- enterocolite necrotizzante (NEC) in 3 neonati (3.2%);
- iperecogenicità periventricolare, diagnosticata mediante ecografia transfontanellare a una settimana dal parto, in 15 casi (16.1%);
- distress respiratorio lieve e moderato rispettivamente in 11 e 5 neonati (11.8% e 5.4%); l'unico caso di grado severo si è verificato nel neonato deceduto per sepsi.

In nessun caso è stato somministrato surfactante. L'intervento terapeutico con ventilazione meccanica è stato effettuato solo in due casi mentre si è fatto ricorso all'utilizzo della cPAP per 11 neonati. Due di questi hanno necessitato di un trattamento che si è protratto oltre le 24 ore.

Abbiamo suddiviso il nostro campione in due gruppi: il gruppo A costituito da feti con indice cerebroplacentare normale (64 casi) e il gruppo B comprendente feti con ICP < 1.1 (29 casi). L'età media delle donne partecipanti a questo studio e suddivise nei due gruppi era rispettivamente di 31.8 e 32.6 anni.

Il tempo intercorso tra la diagnosi di restrizione di crescita e l'espletamento del parto è stato di 23.9 giorni nel gruppo con ICP nella norma e di 17.9 giorni in quello con flussimetria patologica; nei due gruppi inoltre l'epoca gestazionale è stata rispettivamente di 37 e 36 settimane e tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0.0047$).

La quantità di liquido amniotico, indice molto importante nel monitoraggio del benessere fetale, è risultata patologicamente diminuita nel 79.3% delle gravidanze con ICP alterato contro un 54.7% delle gravidanze con tale indice normale. L'analisi statistica ha mostrato l'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra una diminuzione dell'ICP (<1.1) e la riduzione del liquido amniotico ($p=0.0232$; OR=3.176).

L'ultima cardiocografia eseguita prima del parto ha evidenziato anomalie del battito cardiaco fetale nel 24.1% delle gravidanze con flussimetria patologica e nel 9.4% di quelle con ICP normale (rispettivamente 7 e 6 casi); tale riscontro si avvicina molto al valore di significatività statistica ($p=0.057$).

I 72 parti avvenuti con taglio cesareo rappresentavano il 68.8% e il 96.6% dei parti avvenuti rispettivamente nel gruppo A e B mentre i parti espletati per le vie naturali, in totale 20, erano concentrati soprattutto nel gruppo con ICP normale (19 casi) mentre uno solo si è verificato nel gruppo con ICP patologico ($p=0.0121$). L'unico parto operativo per via vaginale è avvenuto in un caso con ICP normale.

Per ciò che riguarda il sesso dei neonati, nel gruppo con ICP < 1.1 erano presenti 19 maschi su 29 neonati (65.5%), mentre nell'altro gruppo i maschi erano 25 su un totale di 64 neonati (39%): tale differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa ($p=0.0179$; OR=2.964).

I neonati appartenenti al gruppo con ICP<1.1 presentavano un peso medio alla nascita di 1782.6 g con una differenza media dal peso atteso per neonati di pari sesso ed epoca gestazionale di -1043.1 g e una deviazione standard di -1.89 (contro 2051 g di peso, -932.8 g di differenza e -1.68 di DS del campione con ICP>1.1). L'analisi statistica ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra quadro flussimetrico alterato (ICP< 1.1), peso alla nascita ($p=0.0001$) e differenza tra peso osservato e quello atteso ($p=0.0349$).

Il pH del sangue arterioso cordonale è risultato sovrapponibile nei due gruppi.

È risultata una stretta correlazione tra indice cerebroplacentare e giorni di degenza dei neonati. La degenza media dei componenti del gruppo A è stata di 10.6 giorni mentre nel B è stata di 20.2 giorni ($p=0.0027$).

L'analisi statistica ha mostrato una correlazione significativa ($p=0.0049$, OR=3.62) tra ICP e il riscontro di ipoglicemia alla nascita che è risultato più frequente nei casi con indice cerebroplacentare patologico (17 casi, 58.6%) rispetto al campione con tale indice nella norma (18 casi, 28.1%). Per quanto riguarda altri quadri patologici insorti in epoca neonatale non è emersa una correlazione significativa con l'ICP.

Per quanto riguarda l'osservazione macroscopica della placenta è stata evidenziata una correlazione tra peso della placenta, diametro e lunghezza del cordone e ICP (rispettivamente $p=0.0118$; $p=0.0153$; $p=0.019$).

È emersa una correlazione tra ICP <1.1 e la presenza di impianto placentare superficiale ($p=0.0219$; OR=2.846). Una significatività ancora maggiore è stata segnalata per il riscontro in tale gruppo di arterie del piatto basale muscolarizzate ($p=0.0007$; OR=6.302) e di nidi di trofoblasto intermedio immaturo ($p=0.001$; OR=4.667), lesioni tipicamente associate all'impianto superficiale caratteristico dei feti IUGR. Ematomi sono stati individuati unicamente in 4 placente del gruppo con indice cerebroplacentare patologico mostrando con quest'ultimo una correlazione statisticamente significativa ($p=0.002$).

A livello vascolare fetale è stata segnalata l'associazione tra flussimetria patologica (gruppo B) e vasculopatia trombotica fetale di grado lieve ($p=0.0033$) (Tabella 1). Altre alterazioni placentari individuate nel nostro campione, tipicamente associate al ritardo di crescita precoce, non hanno mostrato una correlazione con l'ICP. Successivamente l'analisi del campione è stata ripetuta suddividendo i feti con ICP>1.1 in due sottogruppi rispettivamente con ACM nella norma e vasodilatata lasciando invariato il gruppo con ICP patologico nel quale l'ACM è risultata sempre vasodilatata.

La percentuale di casi con AFI ridotto è risultata sovrapponibile nei gruppi A2 (69.6%) e B (79.3%) a differenza di quanto osservato nel gruppo A1 (ICP e Pi ACM nella norma) ($p=0.014$) (Tabella 2, Figura 1). Quanto osservato sta ad indicare una maggiore correlazione tra la diminuzione del liquido amniotico e vasodilatazione dell'arteria cerebrale media piuttosto che tra liquido amniotico e indice cerebroplacentare.

Discussione

La restrizione di crescita endouterina viene definita ad esordio precoce (early onset) o ad esordio tardivo (late onset) a seconda dell'insorgenza precedente o seguente le 34 settimane. La definizione di early o late onset non è univoca poiché alcuni studi identificano le forme tardive con i casi di restrizione a termine di gravidanza. I casi ad insorgenza precoce sono sicuramente i più gravi e sono correlati ad un'alta percentuale di mortalità sia in utero che post natale e ad importanti sequele neurologiche a distanza, anche a causa della grave prematurità che li caratterizza. Le forme di IUGR late, anche se di solito sono meno gravi dal punto di vista dell'outcome neonatale, possono essere correlate a distanza con esiti di deficit cognitivi e di apprendimento [12]: l'attenta valutazione diagnostica e il controllo puntuale in travaglio di parto devono tenere conto della sostanziale diversità dei parametri ecografici e flussimetri nei due gruppi, early e late.

Ancora scarsi sono gli studi atti a dimostrare la validità di alcuni accertamenti rispetto ad altri nel management dei feti IUGR late: l'ecografia con la valutazione del liquido amniotico e della biometria seriata rimane il

caposaldo del controllo, integrata dalla flussimetria del distretto materno e fetale nonché dalla valutazione del profilo biofisico e del non-stress test. Il parametro flussimetrico maggiormente considerato in questo lavoro è stato l'indice cerebroplacentare che riveste grande importanza nel monitoraggio delle gravidanze caratterizzate da IUGR. Nei casi late possono non essere presenti alterazioni doppler a livello dell'arteria ombelicale e questo non costituisce quindi un marker attendibile delle condizioni fetali.

La vasodilatazione dell'arteria cerebrale media, già fisiologica verso il termine di gravidanza, si rende più evidente in feti IUGR delineando un quadro di brain sparing isolato. La valutazione dei vasi cerebrali potrebbe quindi essere considerata il metodo più sensibile per identificare i casi a maggior rischio di outcome avverso. L'indice cerebroplacentare, che mette in rapporto l'indice di pulsatilità dell'arteria cerebrale media con quello dell'arteria ombelicale, si è dimostrato più sensibile ma meno specifico del solo PI della MCA nel determinare l'ipossia. Murata et al. [5] hanno proposto un cut-off di 1.1 come valore dotato di una migliore sensibilità (62.5%) e specificità (74.5 %) nel predire una condizione fetale non rassicurante nella restrizione di crescita tardiva.

I due gruppi da noi osservati ($ICP > 1.1$ e < 1.1) differiscono in maniera statisticamente significativa per l'epoca gestazionale alla nascita e per la differenza tra il peso osservato alla nascita e quello atteso per il sesso e l'epoca gestazionale. Anche per la quantità di liquido amniotico si osserva una differenza statisticamente significativa nei due gruppi a conferma di quanto ipotizzato, ovvero di una maggiore compromissione fetale del secondo gruppo rispetto al primo. Suddividendo il gruppo con $ICP > 1.1$ in due sottogruppi, gruppo A1 (PI MCA nella norma) e gruppo A2 (PI MCA < -2 DS), abbiamo osservato che nel gruppo A2 la diminuzione del liquido amniotico è statisticamente più frequente rispetto al gruppo con ICP e PI MCA nella norma a riprova del ruolo che la redistribuzione del circolo ha nella diuresi fetale anche in presenza di flussimetria ombelicale nella norma.

Abbiamo quindi nel corso del nostro studio voluto analizzare le correlazioni tra parametri flussimetrici prenatali e le caratteristiche anatomo-patologiche placentari in questo particolare gruppo di feti (IUGR late). Infatti, se alcuni lavori hanno dimostrato l'importanza dello studio anatomo-patologico placentare nella restrizione di crescita intrauterina di tipo early, pochi lavori hanno concentrato l'attenzione sulla deflessione tardiva della crescita. Dal nostro studio è emerso che nei casi di IUGR late in presenza di ICP al di sotto di 1.1 sono presenti ematomi e lesioni placentari suggestive di impianto superficiale statisticamente più frequenti rispetto ai casi in cui l'ICP è al di sopra del cut-off considerato. In particolare sono risultate statisticamente significative le seguenti lesioni: arterie muscolarizzate e trofoblasto intermedio immaturo. Queste alterazioni riguardano prevalentemente il comparto materno non vascolare, ovvero quello spazio placentare deputato allo scambio di sostanze tra la madre e il feto la cui patologia si traduce in un ostacolo allo scambio materno-fetale.

Conclusioni

La stretta correlazione tra patologia placentare e vasodilatazione cerebrale (corrispondente ad una diminuzione di PI MCA e ICP), pur in presenza in molti casi di flussimetria ombelicale normale, dimostra che tale alterazione dovrebbe essere presa in considerazione nel difficile compito di differenziare i casi di IUGR late, dovuti ad insufficienza placentari, dai feti SGA, piccoli per l'età gestazionale per motivi costituzionali. Questa suddivisione attuata sulla base di parametri ostetrici potrebbe rivelarsi utile anche in ambito pediatrico per le possibili ricadute sul monitoraggio seriato di questi neonati. Infatti gli SGA costituzionalmente piccoli dovrebbero presentare sequele a breve e lungo termine differenti e di minor gravità rispetto agli IUGR late con flussimetria prenatale patologica causata da lesioni placentari.

Tabelle e figure

Tabella 1. Lesioni microscopiche placentari significative nei due gruppi oggetto di studio.

LESIONI PLACENTARI	ICP>1.1	ICP<1.1	TOTALE	p
Ematoma	0	4 (13.8%)	4 (4.3%)	0.002
Arterie muscolarizzate	6 (9.8%)	11 (40.7%)	17 (19.3%)	0.0007
Trofoblasto intermedio immaturo	20 (32.3%)	20 (69%)	40 (44%)	0.001
Impianto superficiale	23 (36.5%)	18 (62%)	41 (44.6%)	0.0219
Vasculopatia trombotica fetale	19 (29.6%)	10 (34.4%)	29 (31.2%)	0.0033

Tabella 2. Quantità di liquido amniotico nei tre gruppi oggetto di studio.

QUANTITÀ LIQUIDO AMNIOTICO	GRUPPO A1	GRUPPO A2	GRUPPO B	TOTALE
Normale	22	7	6	35
Patologica	19	16	23	58
TOTALE	41	23	29	93

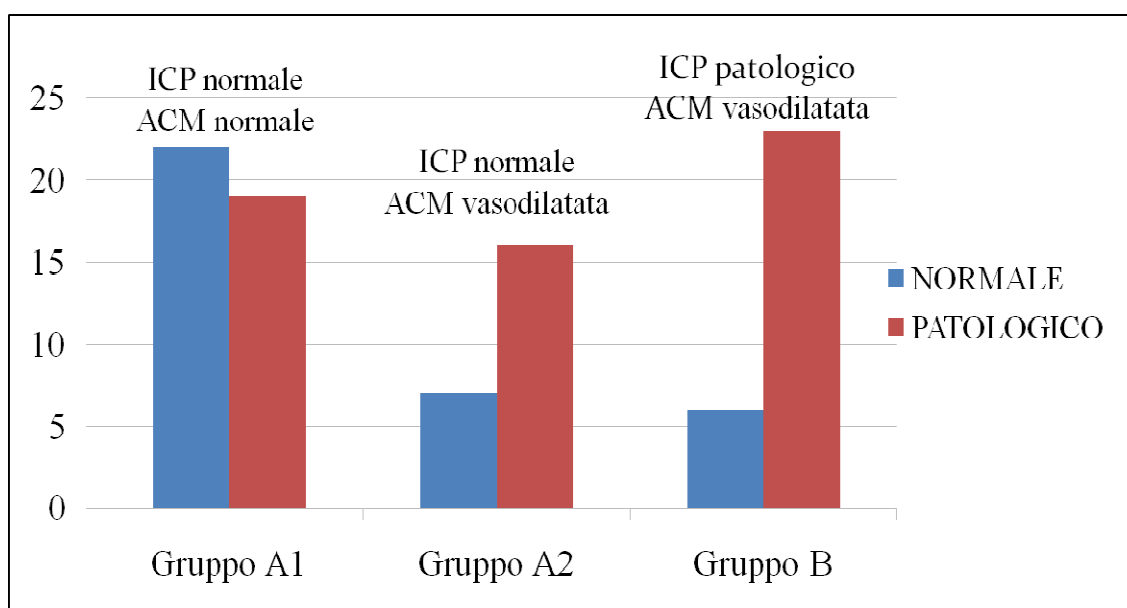


Figura 1. Quantità di liquido amniotico nei tre gruppi oggetto di studio

Bibliografia

1. Baschat A. Fetal growth restriction-from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010;38(3):239-246.
2. Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004;9:387-394.
3. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011:640-715.
4. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F62-F67.
5. Murata S, Nakata M, Sumie M et al. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2011;37(10):1433-1437.
6. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral doppler indices in late-onset small for gestation age fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(2):191-195.
7. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Seminars in Perinatology* 2004;28(1):67-80.
8. Parazzini F, Cortinovis I, Bortolus R et al. Standard di peso alla nascita in Italia. *Ann Ost Gin Med Perin* 1991;CXII:203-246.

9. Hallak M, Kirshon B, Smith EO et al. Amniotic fluid index. Gestational age specific values for normal human pregnancy. *J Reprod Med* 1993;38:853-856.
10. Papile LA, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less 1500gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
11. Langston C, Kaplan C, Macpherson T et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(5):449-476.
12. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:501-514.