

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

IUGR

Caso clinico e management

Dott.ssa T Fanelli

CASO CLINICO

Sig. D.M. L. 46 aa

PARA 0000

Ricoverata c/o Clinica Ostetrica in data 10.07.09
(trasferimento da Osp. Mirano)

22[^] + 1 s.g.

DIAGNOSI d'INGRESSO:

**“IPERTENSIONE GESTAZIONALE e RITARDO DI
CRESCITA INTRAUTERINO in GRAVIDA
ATTEMPATA”**

- **AN. FAMILIARE:** fratello con pregresso IMA,
sorella ipertesa
- **AN. FISIOLOGICA:** ndp
- **AN. PAT REMOTA:** Mutazione Fatt V Leiden
Mutazione MTHFR in
eterozigosi
Ipertensione gestazionale (*non
compensata*)
- **AN FARMACOLOGICA:** Cardioaspirina 1 cp
Fragmin 5000 UI ← Clexane 4000 UI 1 fl
Aldomet 500 mg x 3

ANAMNESI OSTETRICA

- Ecografia del I trimestre: CRL corrispondente ad EA
- Ultrascreen : RISCHIO per TR 21 1:30
- Amniocentesi: cariotipo 46 XY normale
- Ecografia del II trimestre (19⁺4 s.g.): morfologia regolare
biometria come 18 s.g
- Ecografia (21⁺4 s.g.): biometria < 3° pc
LA reg, MAF visualizzati



EMODINAMICA FETALE: AEDF in UA

MCA e DV nella NORMA

EMODINAMICA UTERINA: RI A. UTERINA SIN > 95° pc

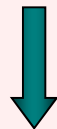
NOTCH A. UTERINA DX

... qualche precisazione ...

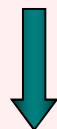
➤ Riscontro di PAO superiore alla norma a 18[^] s.g.

➔ *IPT PRE - GESTAZIONALE*

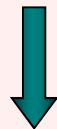
Impostata tp con Adalat AR 1x3 + Aldomet 500 mgx2



SCARSO CONTROLLO VALORI PRESSORI



Consulenza internistica (16.07.09): Aldomet 500 mg x 4 +
Adalat Crono 60 mg 1 cp



NORMALIZZAZIONE PAO





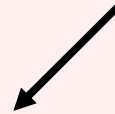
Esami del I trimestre: *TSH soppresso, FT4* ↑



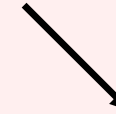
DISTIROIDISMO
NON APPROFONDITO



Consulenza endocrinologica:
TIREOPATIA TRANSITORIA (no terapia)
+ DOSAGGI ORMONALI e CAMPI VISIVI



IPT 2aria???



DANNO d'ORGANO

MONITORAGGIO MATERNO

- Monitoraggio PAO + Schema gestosi ematico/urinario 1/sett
- Funzionalità tiroidea ogni 2 sett
- 11-12.08.09 esecuzione OGCT+OGTT

DIABETE GESTAZIONALE trattato con DIETA

MONITORAGGIO FETALE

- BCF percepito quotidianamente
- AFI + Flussi 2/sett
- Biometria ogni 15 gg



16.07.09 (22⁺+6): CA come 19 s.g.

EFW 260 g

PI UA 1.78 (75° pc)

AA Uterine RI Medio 0.71 +
NOTCH BILATERALE

LA reg



07.08.09 (26⁺): CA < 3° pc

EFW 319 g

UA AEDF

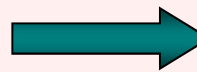
MCA con VASODILATAZIONE

DV nella norma

AA Uterine RI > 95° pc + NOTCH BILAT

OLIGOIDRAMNIOS





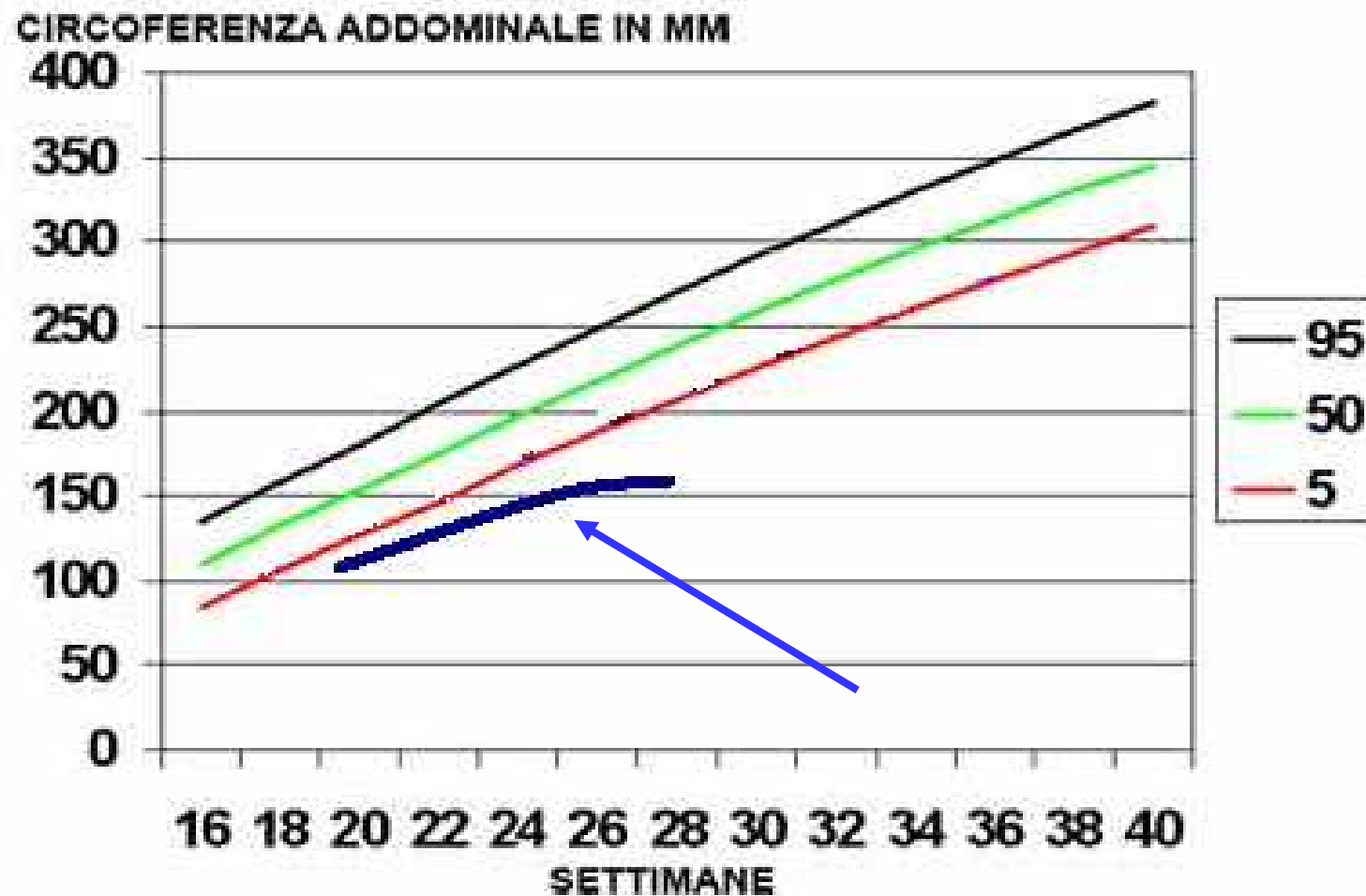
19.08.09 (27⁺5): CA al 1° pc

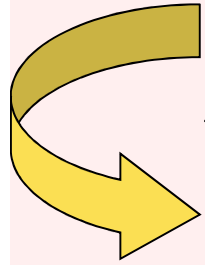
EFW 363 g

UA ARED, MCA VASODILATAZIONE

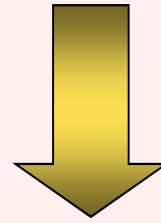
DV INVERSIONE ONDA A (assenza fase diastolica)

ANIDRAMNIOS





2 Cicli di *INDUZIONE MATURETÀ' POLMONARE FETALE*
(20-21.07; 19-20.08)



21.08 (28⁺+2 s.g.) *TC* per "IPERTENSIONE MATERNA e
ARRESTO di CRESCITA FETALE con ALTERAZIONI
FLUSSIMETRICHE"

Nascita di neonato vivo, sesso M

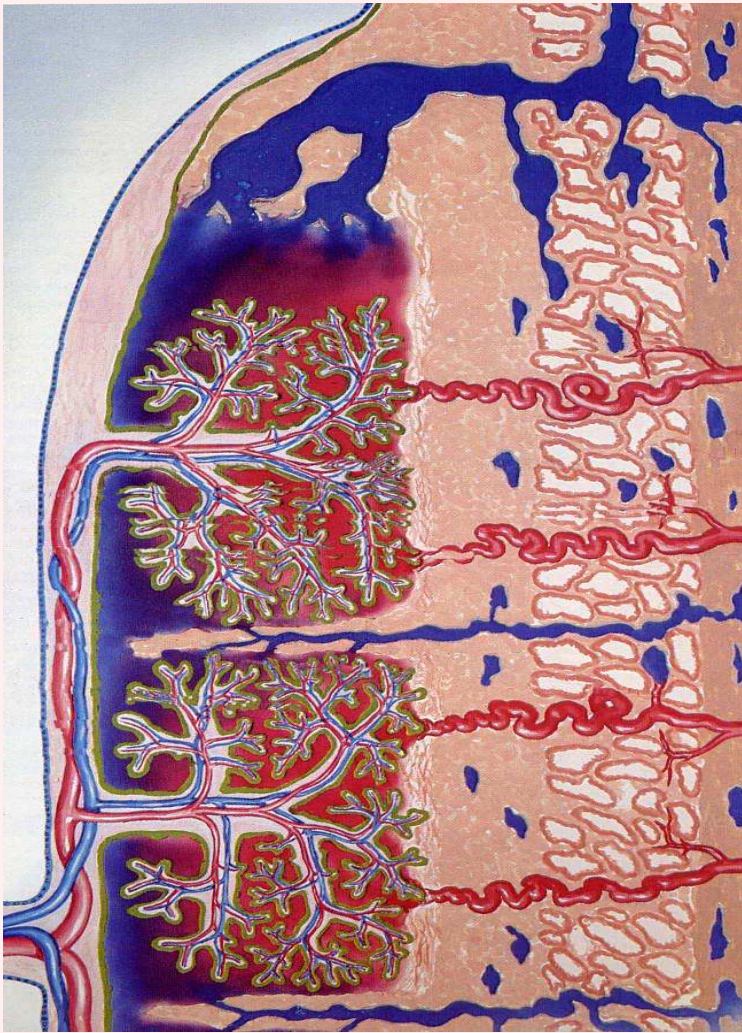
Peso alla nascita: 370 g

APGAR 1 min: 1

APGAR 5 min: 1

Morte dopo 6 ore

ES ISTOLOGICO PLACENTA/MEMBRANE



“Placenta di piccolo volume (peso 140 g), con focolai di necrosi ischemica dei villi ed aree di massiva deposizione paravillosa di fibrina. Villi coriali con vascolarizzazione alterata per incremento e irregolare distribuzione dei capillari ematici e marcato edema marginale con scollamento del trofoblasto di superficie.”

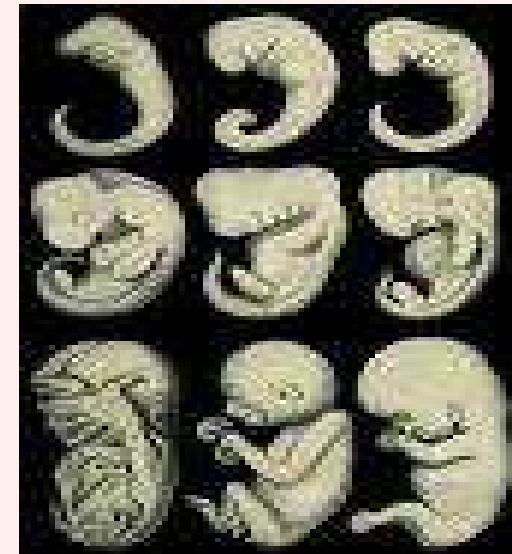
CRESCITA FETALE

Aumento progressivo misure antropometriche

DIMENSIONALE → ≠ *SVILUPPO*

PROCESSO CONTINUO → 3 FASI

1. < 16[^] s.g. FASE IPERPLASTICA
2. 16-32[^] s.g. IPERPLASIA + IPERTROFIA
3. > 32[^] s.g. FASE IPERTROFICA



Dipende da 4 *VARIABILI*



*COSTANTE EQUILIBRIO
RECIPROCO*

- Potenziale geneticamente determinato
- Fattori materni
- Fattori placentari
- Fattori estrinseci

FATTORI DETERMINANTI LA CRESCITA FETALE E IL PESO ALLA NASCITA

- Sesso del feto
- Etnia
- Antropometria materna
- Peso placentare
- Ordine di nascita
- Condizioni socio-economiche e nutrizionali
- Incremento ponderale in gravidanza
- Fumo di sigaretta
- Clima ed altitudine



INTRA
UTERINE
GROWTH
RESTRICTION



- Complica il **10-15%** delle gravidanze
- Fattore ***indipendente*** di morbilità e mortalità, sia fetale che neonatale.
- ***Primi studi:*** '60 Lubchenco et al.

DEFINIZIONE CLINICA

Valutazione segni di malnutrizione e deperimento fetale

- Spessore pliche cutanee
- Alterato trofismo tissutale
- Indice Ponderale (IP)

peso in gr x 100/lunghezza³



LIMITI

parametri valutabili solo nel neonato
scarsa riproducibilità

DEFINIZIONE DINAMICA

In seguito a **controlli longitudinali** il feto non riesce a raggiungere il proprio **potenziale di crescita per una data epoca gestazionale**

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Intrauterine growth restriction. Educational and Practice Bulletin 12. Obstet Gynecol 2000;95.

DEFINIZIONE STATISTICA

- **Peso fetale alla nascita $< 10^{\circ} - 5^{\circ}$ pc**
 - **CA $< 10^{\circ} - 5^{\circ}$ pc**



MAGGIORE PRATICITA'

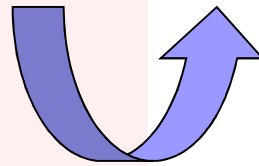
... due importanti questioni

1. CURVE DI CRESCITA FETALE

Importante utilizzare CURVE CONVALIDATE sulla POPOLAZIONE in ESAME



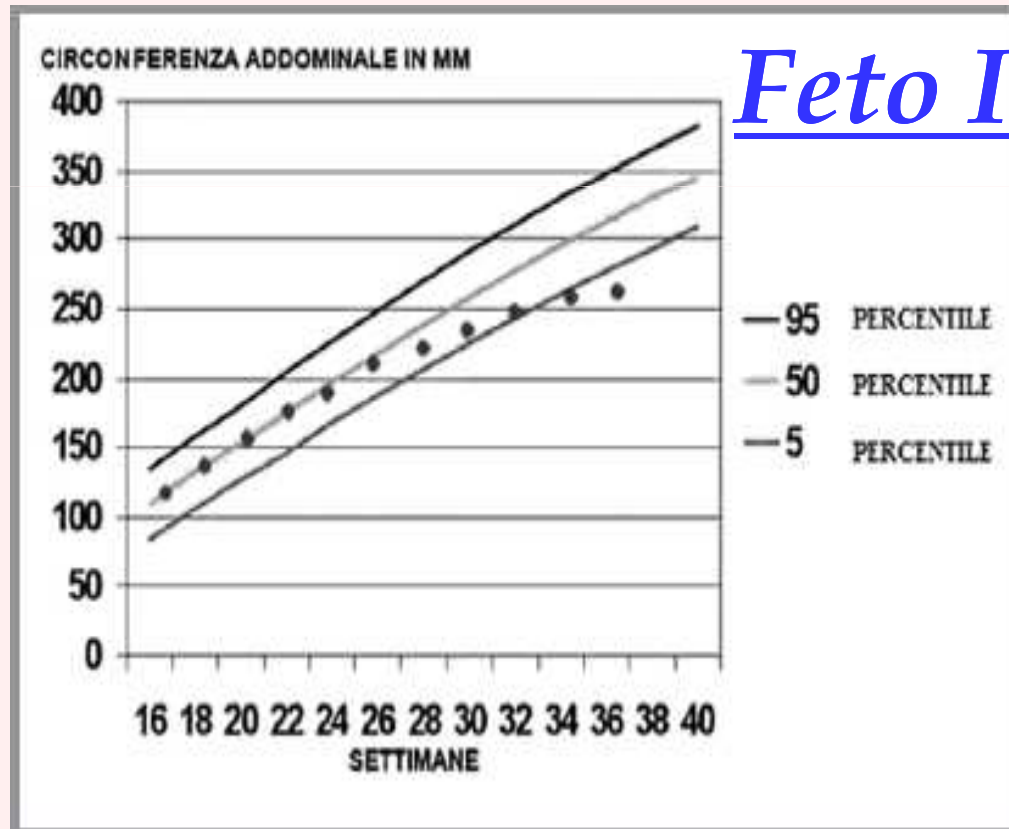
CORREZIONI in base ai FATTORI FISIOLGICI che ne MODIFICANO l'ANDAMENTO



- *Curva di Denver (Lubchenco)*
- *Curve Individualizzate (Dekter-Rossavik)*
- *Curve Adattate (Mongelli-Gardosi)*

2. IUGR vs SGA

2 differenti entità NOSOLOGICHE
EZIOPATOGENETICHE
CLINICHE ( OUTCOME NEONATALE)

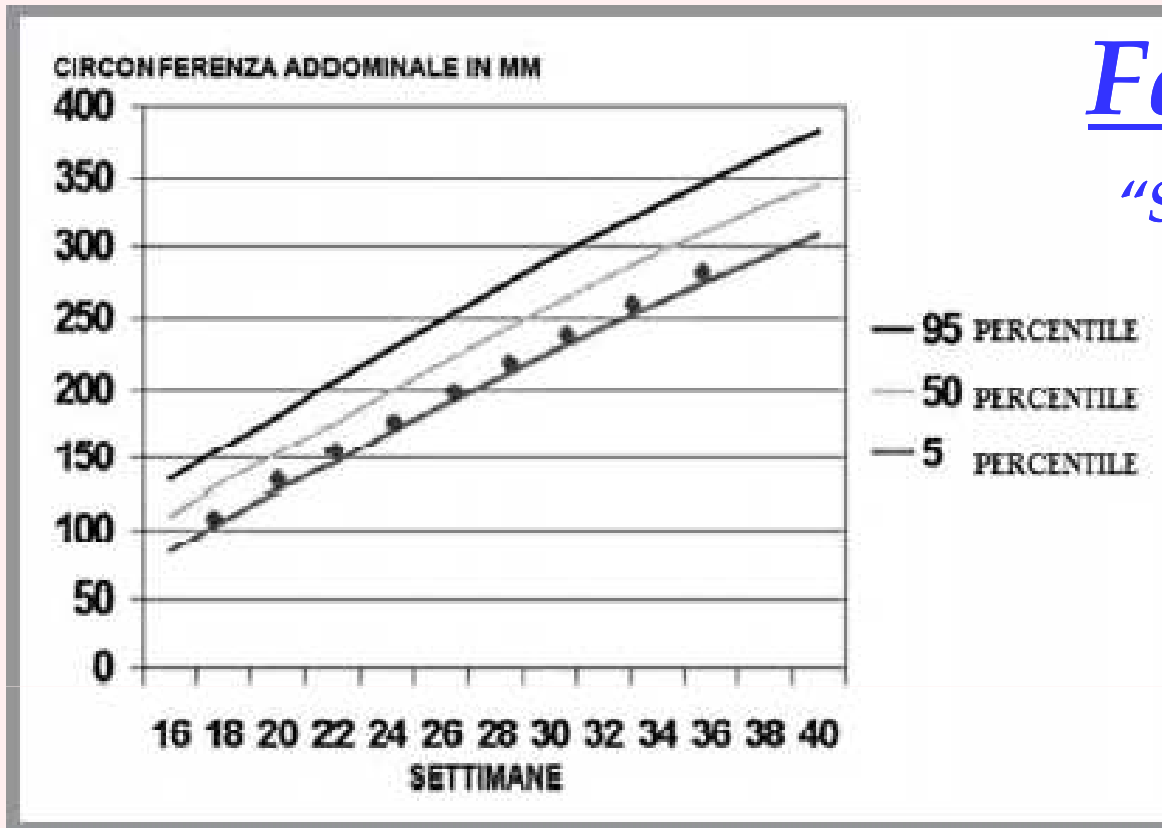


Feto IUGR

- *Appiattimento curva per progressiva caduta del percentile di crescita*
- *Mancato raggiungimento potenziale di crescita per avversità ambiente intrauterino*

Feto SGA

"Small for Gestational Age"



- *Curva di crescita inferiore al cut-off convenzionale*

- *In seguito a controlli longitudinali la crescita segue il proprio centile*

➔ *70-80% feti di basso peso*

➔ *Feti in completo benessere*

➔ *No alterazioni Doppler-flussimetriche*

Riassumendo....

FETO SGA



Feto con CA e EFW < al 10° centile, con **Doppler fetale normale** e che mantiene una **propria curva di crescita**

FETO IUGR



Feto che ha perso il proprio potenziale di crescita

- con CA e EFW o alla nascita < al 10° centile con **Doppler fetale anormale**
- con CA e EFW o alla nascita < al 3° centile con **Doppler fetale normale**
- **arresto di crescita**

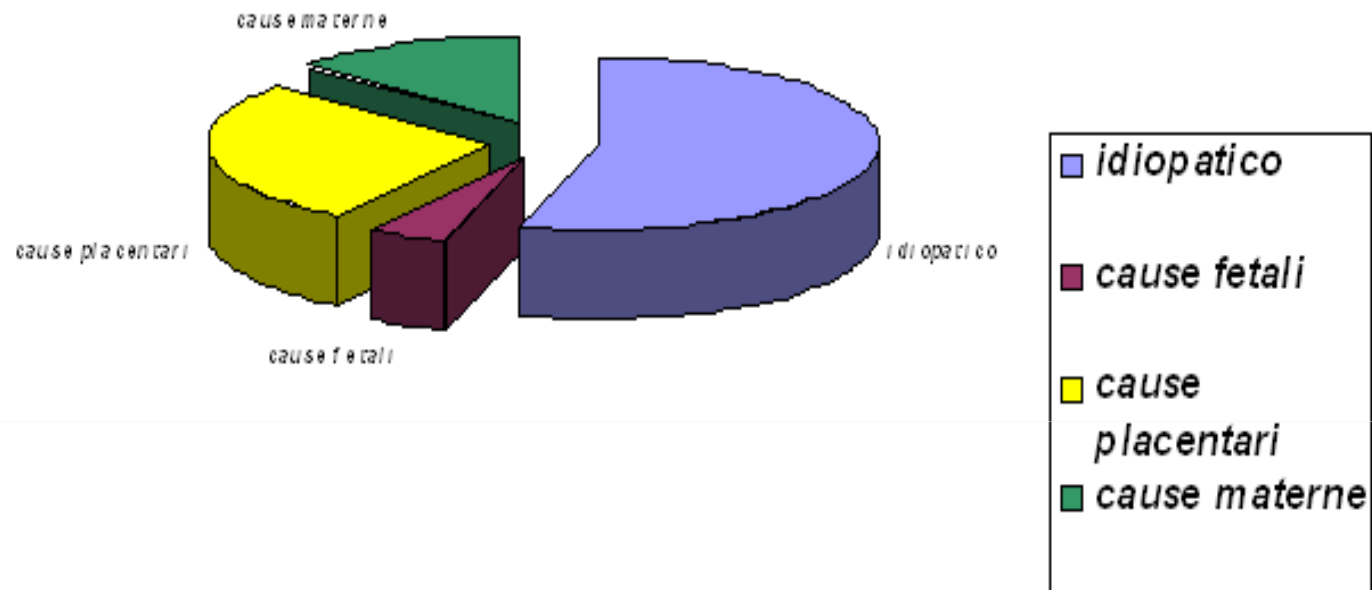
Attenzione!



I feti IUGR di solito sono SGA ma possono anche essere di **peso appropriato per l'epoca stazionale!!**

(Bamberg C, Sem Fet Neon Med 2004)

EZIOLOGIA



**Manifestazione di numerose variabili
che *interferiscono con la crescita fetale***

**Identificazione della causa del
IUGR solo nel 60%**

CAUSE FETALI (5-15%)

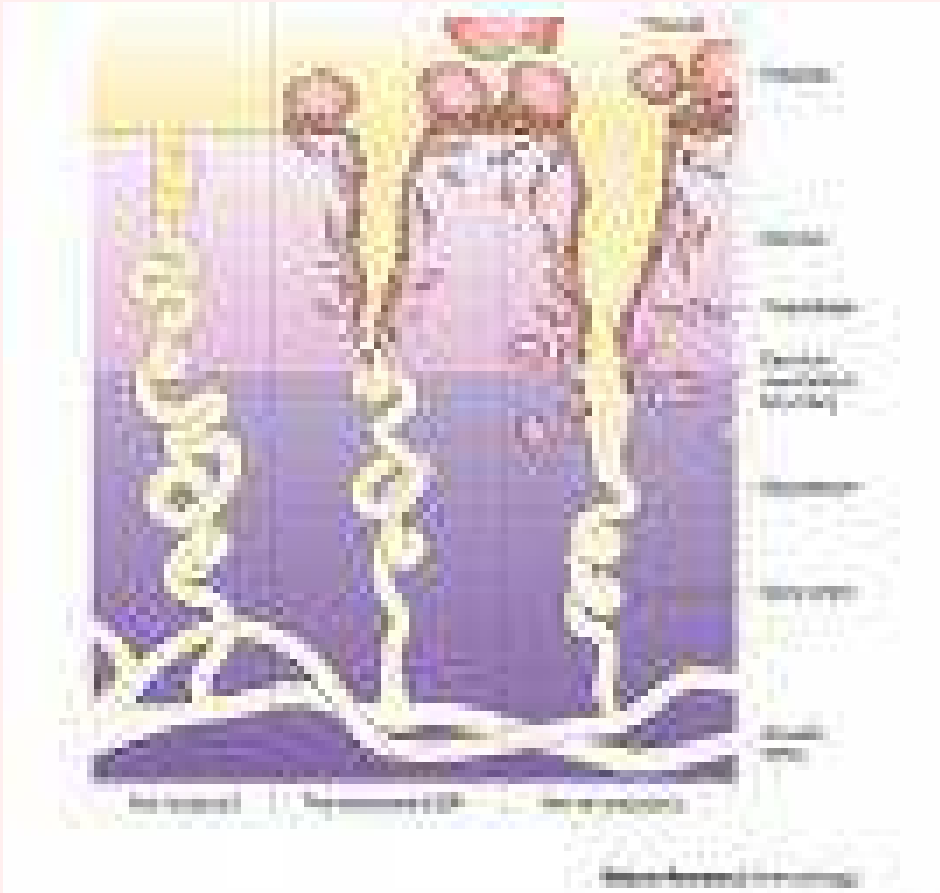
- Anomalie Cromosomiche (2-10%):
trisomie 13, 18, 21; monosomie (45 X0);
disomia uniparentale; mosaicismi
- Malformazioni congenite
- Gestazione multipla: gemelli monocoriali, feto con malformazione, sindrome da trasfusione feto-fetale
gemelli discordanti
- Infezioni intrauterine: CMV, Malaria, Parvovirus B19,
Rubella, Toxoplasma, HSV, HIV



CAUSE MATERNE (25-30%)

- Genetiche/costituzionali/ anatomiche/nutrizionali
- Storia ostetrica: alta parità, gravidanza in giovane età, pregressi feti IUGR, pregressi aborti o MEU
- Stati determinanti ipossia
- Malattie ematologiche: trombofilia/ stati di ipercoaguabilità, sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Malattie renali
- Malattie vascolari: ipertensione cronica, preeclampsia, malattie collageniche, vascolari, diabete mellito tipo I
- Farmaci

CAUSE PLACENTARI (20-40%)



- *Anomala invasione trofoblastica*
- *Anomalie vascolari umbelico-placentari*
- *Infarti placentari multipli*
- *Anomalie inserzionali, placenta previa*
- *Corioangioma*
- *Placenta circumvallata*

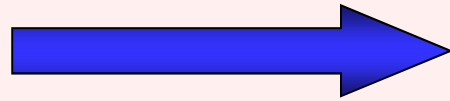
FATTORI AMBIENTALI

Altitudine elevata, stress fisico ed emozionale, fumo, alcool, sost d'abuso, radiazioni

FISIOPATOLOGIA

- anormale funzione placentare
- inadeguato apporto materno di ossigeno e nutrienti
- ridotta capacità del feto di utilizzare gli apporti materni (capacità di adattamento)





MECCANISMI di COMPENSO

- ↓ attività fetale
- ↓ o arresto crescita fetale
- ↑ gluconeogenesi epatica
- Policitemia
- ↓ estrazione O₂ dal sangue venoso
- ↓ consumo O₂

METABOLISMO ANAEROBIO



IPOSSIA e ACIDOSI

BRAIN SPARING EFFECT

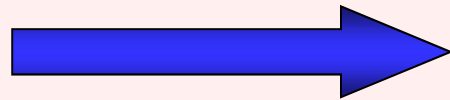
Ridistribuzione output cardiaco



VASOCOSTRIZIONE SELETTIVA TERRITORI TRIBUTARI A₀ DISCENDENTE (td, reni, milza, pancreas, app muscoloscheletrico)



DIVERSIONE FLUSSO EMATICO vs ORGANI VITALI (SNC, cuore, surreni) **con VASODILATAZIONE**



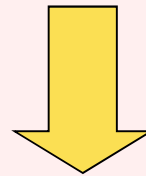
MECCANISMI di SCOMPENSO

ISCHEMIA MIOCARDICA

acidosi

(deprime contrattilità miocardica)

sovraccarico Vdx



↓ gittata cardiaca e riempimento ventricolare

↑ FCF

↑ PVC

↑ PULSATILITA' VV SOTTODIAFRAMMATICHE

DIAGNOSI

- **ACCURATA ANAMNESI + FATTORI di RISCHIO**

- **EO GENERALE + OSTETRICO**

✦ **Palpazione addominale con manovre di Leopold**
✦ **Misura Lunghezza Sinfisi- Fondo**
→ 50% INACCURATEZZA

- **ECOGRAFIA OSTETRICA → GOLD STANDARD!!!**



1. DATAZIONE GRAVIDANZA

→ I trimestre **CRL**

IC 97%, errore ≠ 5 gg tra 6-11 s.g.

II trimestre **DPB**

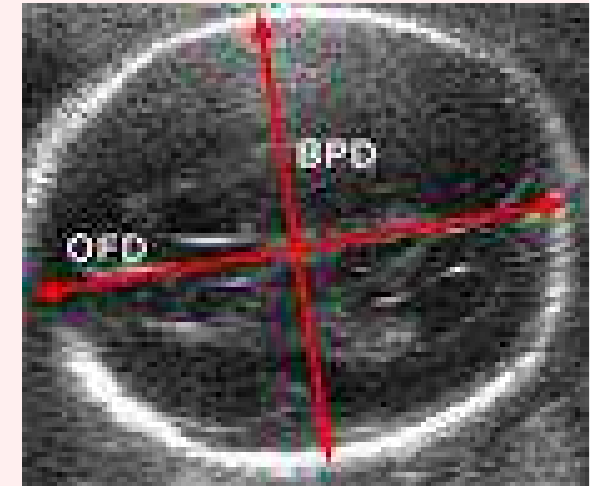
HC

FL

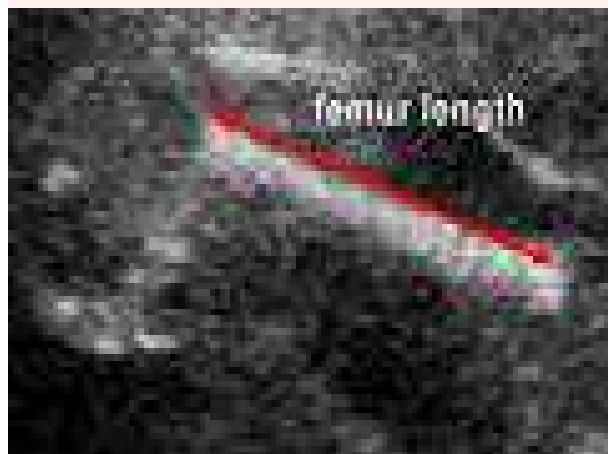
Miller J, Sem perinat 2008

2. BIOMETRIA e STIMA PESO FETALE

- DBP (Diametro Bi-Parietale)
- CC (Circonferenza Cranica)
- DCT (Diametro Cerebellare Traverso)
- CA (Circonferenza Addominale)
- LF (Lunghezza del Femore)



→ **PARAMETRI EPOCA GESTAZIONALE
DIPENDENTI**



Diverse formule di calcolo
Hadlock, Shepard

LIMITI
OPERATORE DIPENDENZA!!



MONITORAGGIO e MANAGEMENT

OBIETTIVO: fornire la miglior sorveglianza prenatale per garantire il benessere e la crescita fetali

↓ rischio mortalità, ipossia e acidosi metabolica prima e durante il travaglio

In relazione ai risultati ecografici e alla storia ostetrica materna

→ **ULTERIORI INDAGINI**

- determinazione del cariotipo fetale.
- studi sierologici se si sospetta infezione virale
- amniocentesi
- monitoraggio salute materna (!PREECLAMPSIA)
- valutazione patologie trofoblastiche congenite o acquisite

-Biometria e EFW

ogni 2 settimane

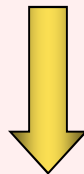
-Doppler Flussimetria UA
MCA
DV
AA Uterine

-Valutazione LA (AFI o MPV)

- Profilo Biofisico (BPS)

-NST

- Stress Test (CST)



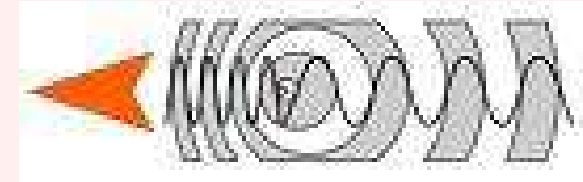
***PROGRAMMAZIONE TIMING
PARTO***

*Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G:
Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes
in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 2005*



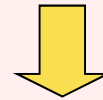
FLUSSIMETRIA DOPPLER

- Elevato valore prognostico
- Correlazione con grado di ossigenazione ed equilibrio acido base



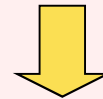
- Evidenza modificazioni circolazione fetale e distretto materno

NORMALMENTE UNITA' FETO-PLACENTARE *ed* UTERO-PLACENTARE

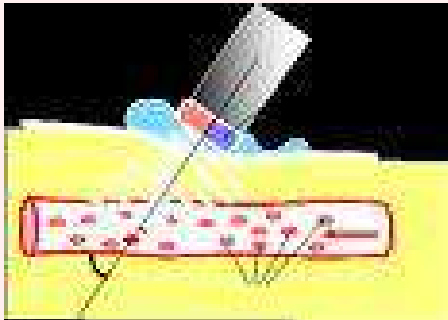


BASSA RESISTENZA + ALTO FLUSSO

CONDIZIONI PATOLOGICHE



BRAIN SPARING EFFECT



ARTERIA OMBELICALE (UA)

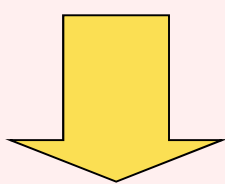
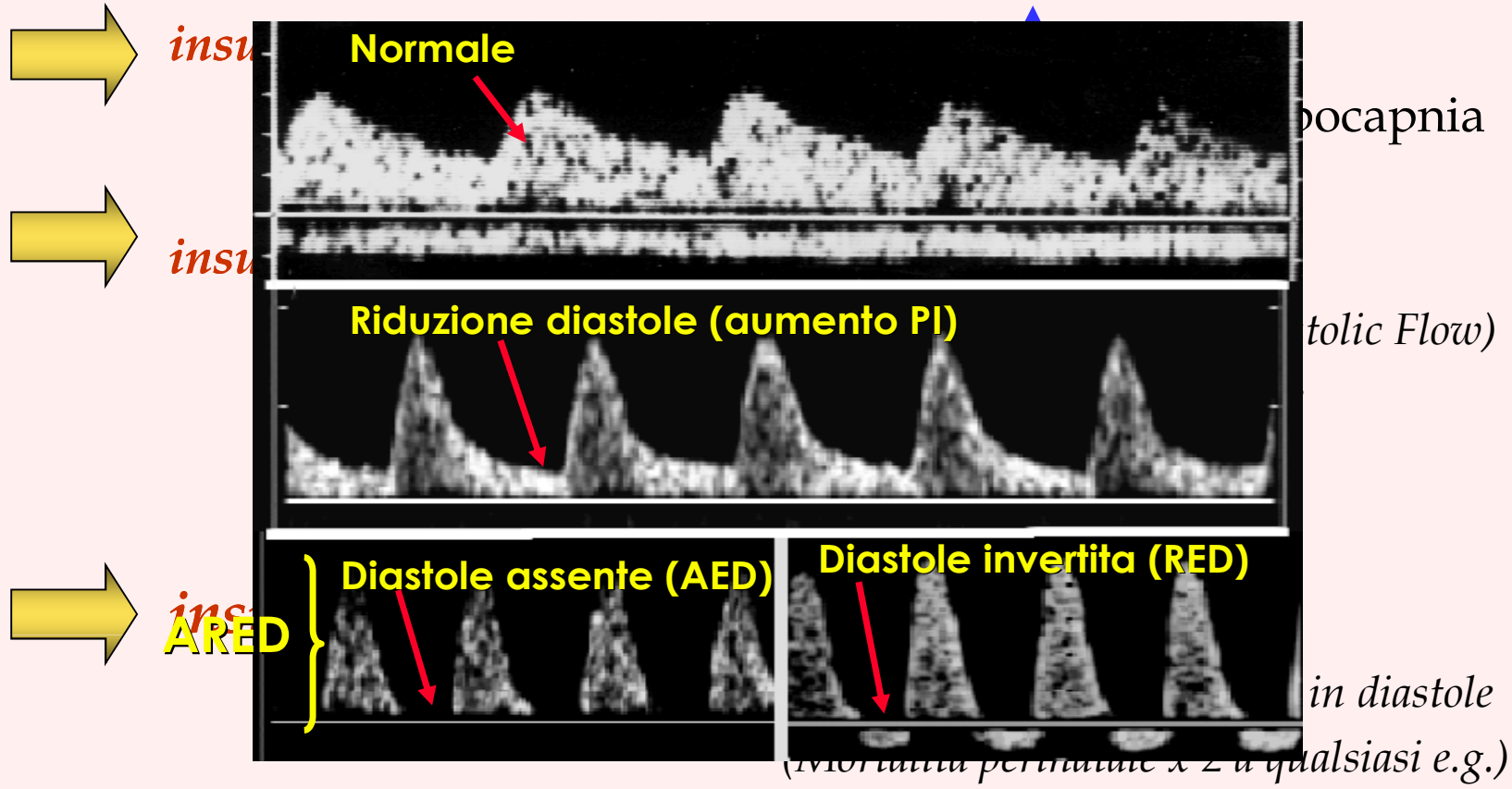
- **Identifica FETI a RISCHIO di IPOSSIA**
- Il FLUSSO DIASTOLICO in UA è correlato allo sviluppo di un *ADEGUATO e NORMALE FENOMENO di PLACENTAZIONE sul VERSANTE FETALE*
- INDICI di FLUSSIMETRIA in UA → **RESISTENZE a livello PLACENTARE**

INDICI ALTERATI → **LESIONI PLACENTARI >>> ISCHEMICHE**

INDICI VELOCIMETRIA

(angolo insonazione vicino a 0°)

- Rapporto Velocità Sistolica/Velocità Diastolica (S/D)
- Indice Pulsatilità (PI) [S - D/V media] *Indice di Gosling*
- Indice Resistenza (RI) [S - D/S] *Indice di Porcelot*



pH < 7.10
grave deficit di basi

SOFFERENZA FETALE CRONICA

↑ MORTALITA' PERINATALE

↓ PEGGIORAMENTO OUTCOME NEONATALE

ARTERIA CEREBRALE MEDIA (MCA)

IPOSSIA CRONICA



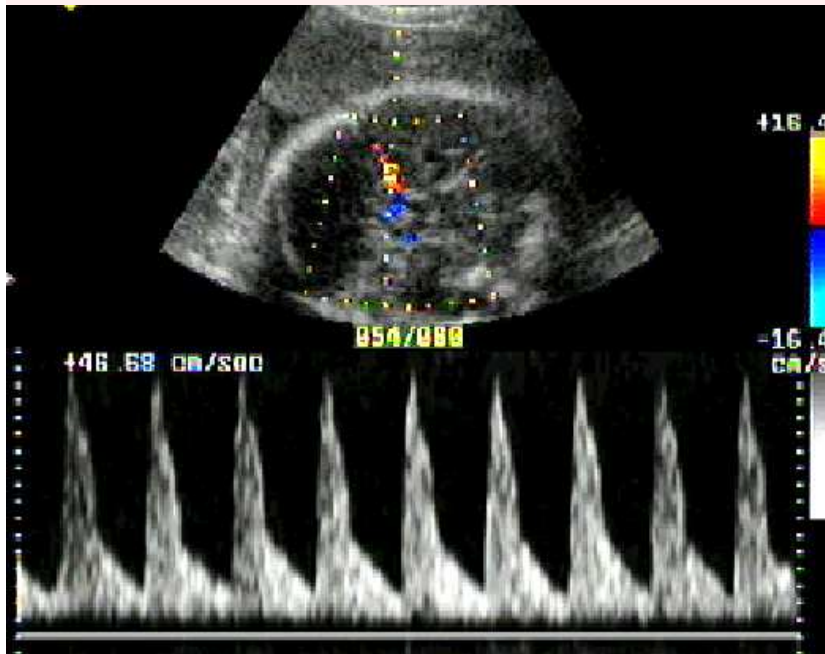
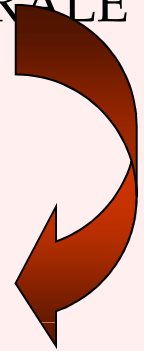
REIDRISTIBUZIONE FLUSSO

Vasocostrizione distretto splancnico (↑ PI UA)

VASODILATAZIONE CEREBRALE



PI MCA (*max pO₂ < 2DS*)
FENOMENO di COMPENSO



GRADI ESTREMI



PI a VALORI NORMALI

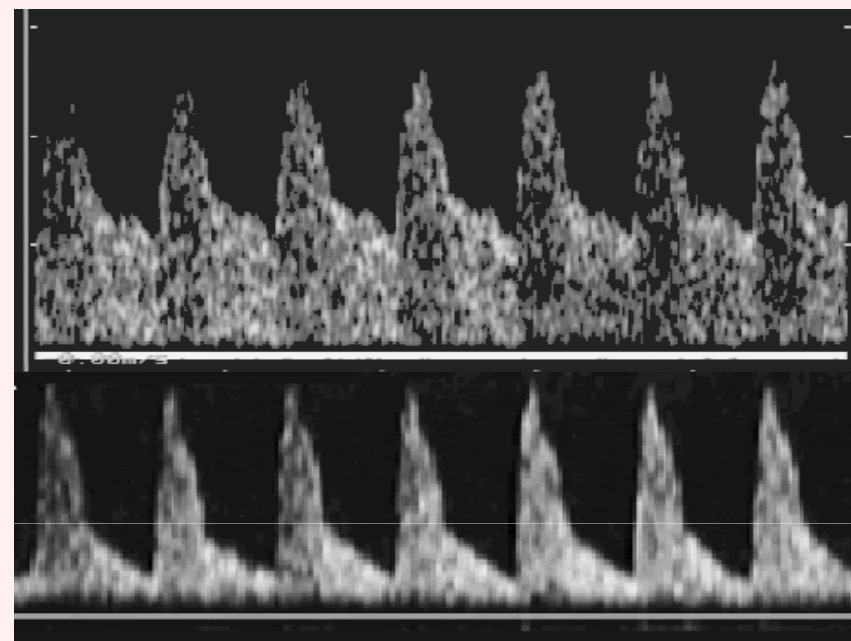
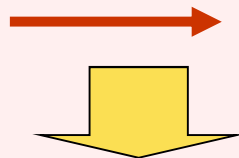
ALTERAZIONE FLUSSO UA

(*perdita capacità di compenso, Resistenze vascolari per edema cerebrale*)

MCA-PSV (Picco Velocità Sistolica)

- + predittivo di mortalità perinatale rispetto a PI-MCA
- Andamento costante
- **RAPIDA DIMINUZIONE SE SOFFERENZA FETALE**

*se PI-MCA ALTERATO +
PSV-MCA NORMALE*



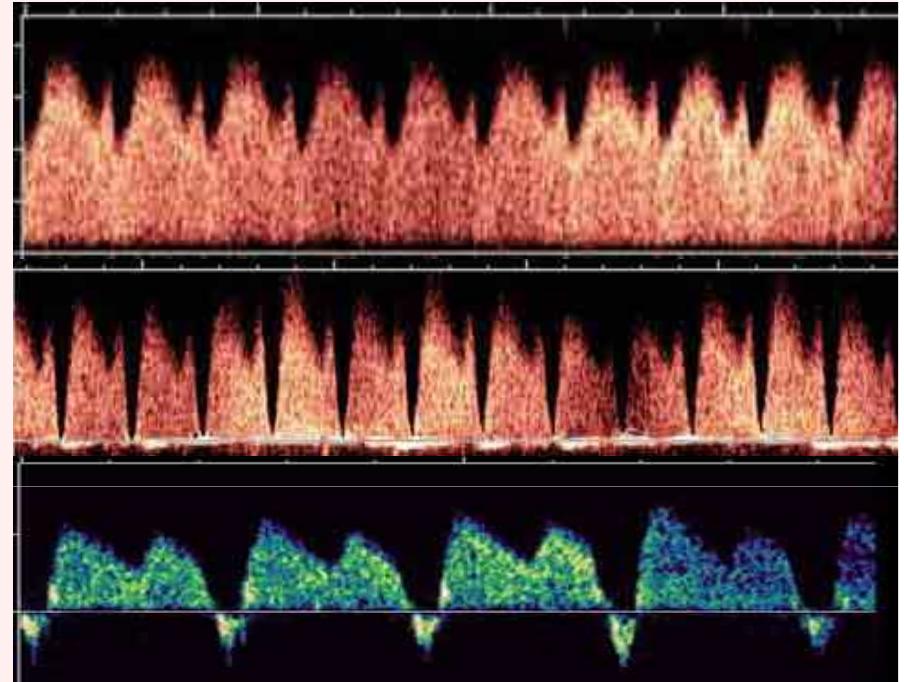
*Middle cerebral artery peak systolic velocity:
a new Doppler parameter in the assessment of growth restricted fetuses.
Mari G; Ultrasound Obstet Gynecol 2007*

CONDIZIONE MENO GRAVE

VALUTAZIONE COMBINATA

DOTTO VENOSO (DV)

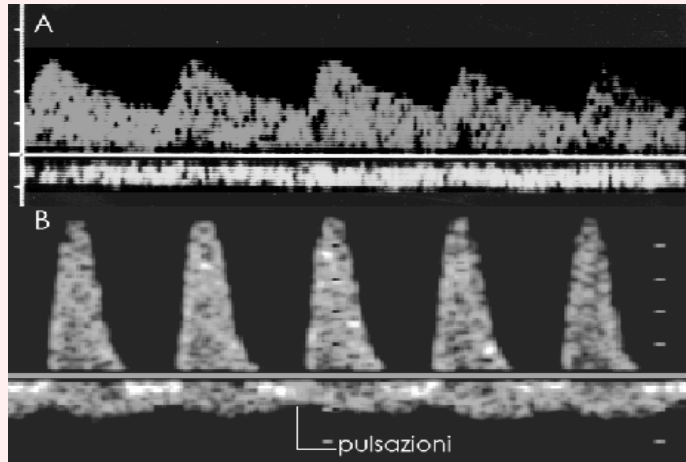
- Consente MONITORAGGIO EVOLUZIONE SOFFERENZA FETALE
- IDENTIFICAZIONE + ACCURATA ESITI PERINATALI SFAVOREVOLI
- Unico parametro significativo che correla con la mortalità perinatale e l'Apgar score a 5 minuti



*% REFERSE FLOW o RAPPORTO S/A
SOLO in FETI ARED*

↑ se ↓ FLUSSO in corrispondenza
CONTRAZIONE ATRIALE

VENA OMBELICALE



NORMALE



flusso continuo

GRAVE IUGR:



Presenza

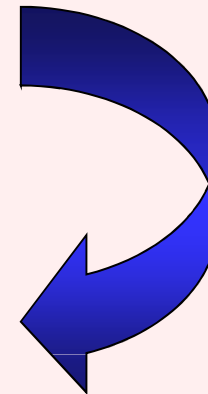
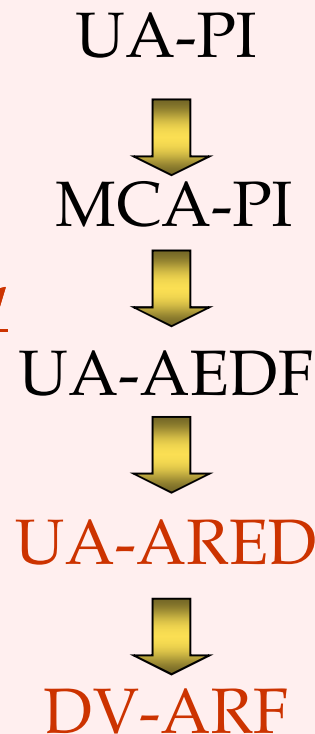
PULSAZIONI

EVOLUZIONE ALTERAZIONI

- Ricorrenza in elevata percentuale
- La sequenza precede segni di distress fetale alla CTG e PBS

Passaggio lento e graduale

3 volte + veloce se IPT materna!

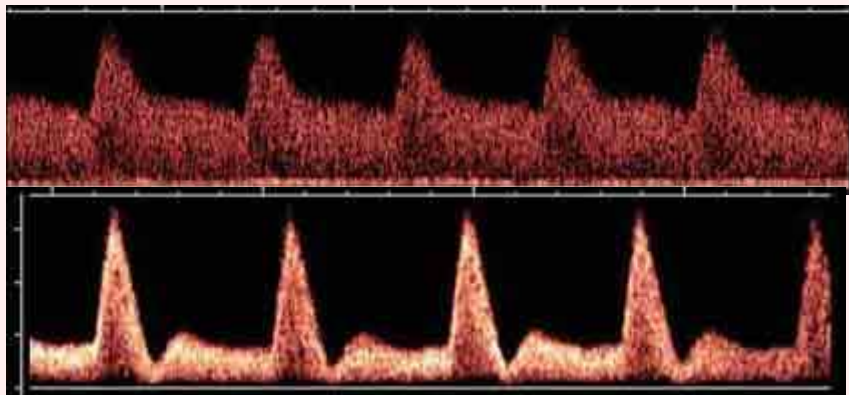


*Progression of Doppler abnormalities
In IUGR
Turan O, Baschat AA et al,
Ultrasound Obstet Gynecol 2008*

DV-ARF precede di 5-3 gg alterazioni FCF

Sequenza temporale tanto + rapida quanto + precoce è l'insorgenza !

ARTERIE UTERINE



Sistema vascolare a BASSARESISTENZA

PARAMETRI

- PI
- RI, come valore medio delle due arterie uterine
- presenza di un'incisura protodiastolica, definita *notch*, dopo la 24^a settimana
- rapporto S/D (rapporto sistole/diastole), come valore medio delle due arterie uterine.

• 46% PREDITTIVO

First-trimester uterine artery
Doppler indices in the prediction
of small-for-gestational age
pregnancy and intrauterine growth restriction.
Melchiorre K, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009

Uterine artery Doppler flow
studies in obstetric practice.
Sciscione AC, *Am J Obstet Gynecol*, 2009

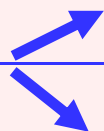
VALUTAZIONE LA



- Misura verticale massima sacca di liquido (MPV o DP)
- Indice di liquido amniotico (*Amniotic Fluid Index* – AFI).

30% OLIGOIDRAMNIOS

OLIGURIA



Ipoperfusione renale da centralizzazione del circolo

severità ipossiemia

PROFILO BIOFISICO

• **NST (Non Stress Test)**

- **Score 2** almeno 2 accelerazioni di ampiezza > 15 bpm e durata > 15 secondi
- **Score 0** meno di 2 accelerazioni della frequenza cardiaca fetale

• **Movimenti Respiratori Fetali (MRF)**

- **Score 2** almeno 1 episodio di MRF di 30 secondi
- **Score 0** assenza di MRF o nessun episodio di 30 secondi di durata

• **Movimenti Somatici Fetali**

- **Score 2** almeno 3 episodi distinti di movimenti del tronco o degli arti
- **Score 0** 2 o meno episodi di movimenti del tronco o degli arti

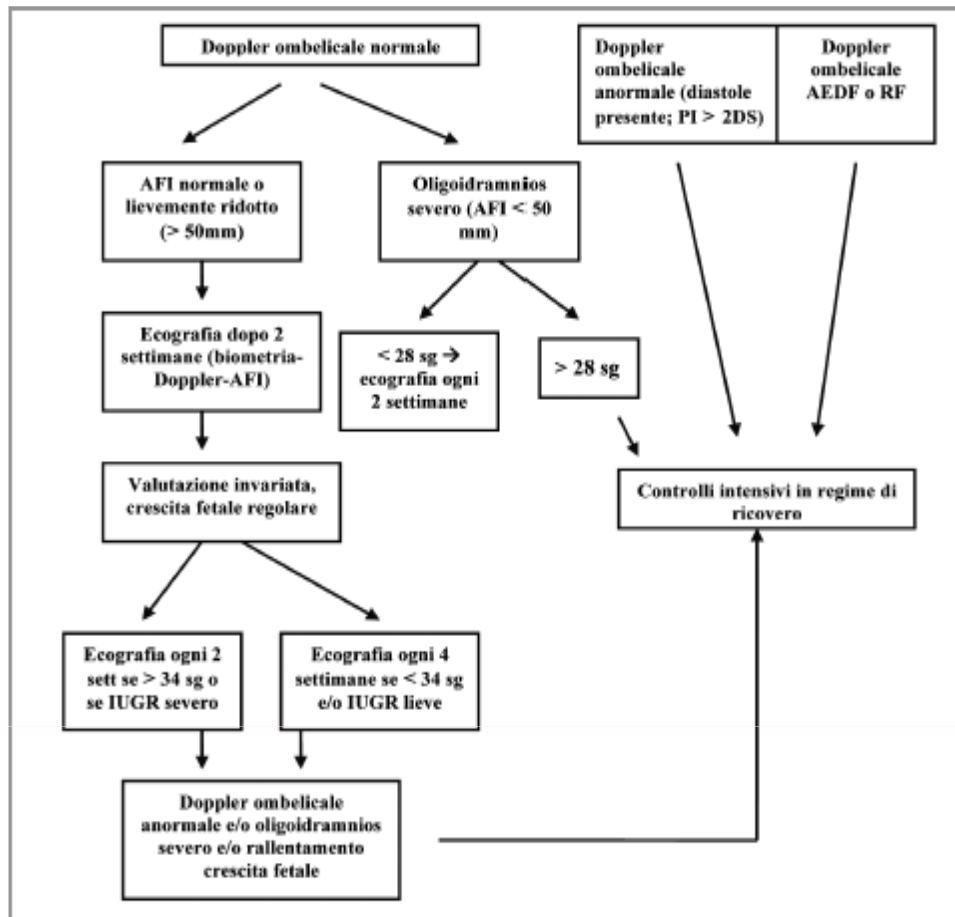
• **Tono Fetale**

- **Score 2** almeno 1 episodio di estensione attiva di un arto o della colonna, con ritorno alla posizione di flessione; apertura e chiusura delle mani
- **Score 0** arti in estensione, movimenti fetali non seguiti dal ritorno alla posizione di flessione, mano aperta

• **Volume di Liquido Amniotico**

- **Score 2** liquido amniotico evidente in tutta la cavità uterina, almeno 1 tasca di 2 cm in 2 proiezioni perpendicolari
- **Score 0** tasche di dimensioni < 2 cm in 2 proiezioni perpendicolari

→ **VARIABILI TALVOLTA SOGGETTIVE e SEMIQUANTITATIVE!!!!**



< 28 s.g. INCREMENTO ESPONENZIALE MORTALITA' e MORBILITA' PERINATALE

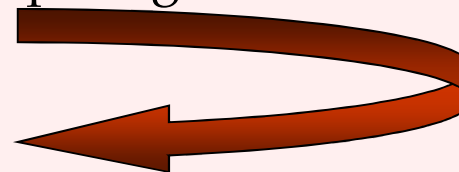
GOLD STANDARD

• *Corretta individuazione* e classificazione dei feti con ritardo di crescita

• *Corretto management* in considerazione dell'epoca gestazionale

→ Frequenza di monitoraggio e tempo di espletamento del parto condizionati da:

- Ev patologie materne
- Tipo ed entità di alterazioni ecografiche
- Epoca gestazionale



Casi GRAVI

PI UA > 95° pc

AFI < 5



OSPEDALIZZAZIONE

Casi NON PREOCCUPANTI

UA normale

AFI ≥ 5



*CONTROLLO
AMBULATORIALE*



• **Ripetizione biometria ogni 2 settimane**

• **AFI+ Flussi e PBS**

gravi 2 volte/sett
non gravi 1 volta/sett

• **NST**

gravi 2-3 volte/sett
non gravi 1 volta/sett

> 34 s.g.

CTG (X1)
alterato/non rassicurante

AFI < 5 (X3)

ARED (X3)



BIOMETRIA (>15gg)

DIASTOLE
PRESENTE

ARED

PARTO

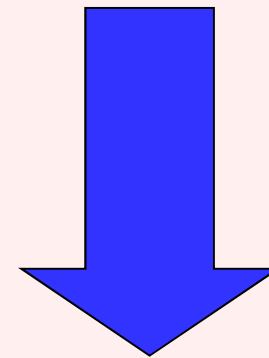
< 34 s.g.

- CTG patologico
- AFI < 3
- RF
- ARRESTO DI CRESCITA

*Predicting perinatal mortality in
preterm intrauterine growth restriction.*

Scifres CM et al, Am J Perinatol 2009

INDUZIONE
MATURITA'
POLMONARE



PARTO

OUTCOME

A BREVE TERMINE



A LUNGO TERMINE



—————> **Basso Apgar score
Sdr distress respiratorio, BPD
Aspirazione di meconio
Asfissia
IHV, PVL
Ipotermia, ipoglicemia,
ipocalcemia
PLTSpenia**

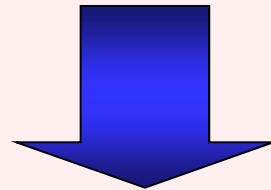
—————> **Difficoltà di apprendimento
Problemi comportamentali in
epoca scolare
Insulino resistenza
Ipertensione, stroke,
ipercolesterolemia nell'età
adulta**

(Barker DJ, Clin Ob Gyn 1997)

Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters

Baschat AA et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 2009

- 10% MEU
- 20% morte neonatale
- Alterato sviluppo neurologico
- Alterata motilità e alterazioni tono neuromuscolare
- Incapacità d'apprendimento
- Disturbi uditivi e visivi
- Alterazioni neurocomportamentali
- Paralisi cerebrale



CORRELATE con *UA-ARED e DV-ARF*
ETA' GESTAZIONALE
PESO alla NASCITA

Sensibilità 92%
Specificità 83%