

■ SOFFERENZA FETALE ACUTA E PARALISI CEREBRALE

Riccardo Morgera

Servizi Ambulatoriali e Day Service Ostetrico-Ginecologico,
Casa di Cura Ospedale Internazionale, Napoli

Il titolo di questo capitolo associa due condizioni che storicamente sono state, in maniera erronea, strettamente collegate. Tale correlazione, dovuta a una non perfetta conoscenza della reale eziopatogenesi della paralisi cerebrale, ha fatto sì che circa un terzo delle denunce dei ginecologi riguardassero casi di danno cerebrale al neonato, per i quali si riteneva che il sanitario avesse sbagliato la condotta nella gestione del travaglio. Oggi è ampiamente comprovato che, **nel 90% dei casi, la paralisi cerebrale ha cause diverse dall'ipossia intrapartum** e, nel restante 10%, i segni compatibili con danno da ipossia durante il travaglio possono avere origine in momenti precedenti della gravidanza, con un insulto asfittico manifestatosi probabilmente in modo transitorio e silente prima del travaglio di parto.

Saranno prima inquadrare le due condizioni da un punto di vista fisiopatologico e clinico per poi affrontare i diversi aspetti medico-legali del problema.

■ Sofferenza fetale acuta

La sofferenza fetale acuta è una grave perturbazione dell'omeostasi fetale dovuta a un deficit degli scambi respiratori materno-fetali che avviene di norma durante il travaglio, con conseguente ipossia; un altro termine con cui si indica la stessa condizione è *asfissia intrapartum*. Al fine di uniformare il linguaggio utilizzato correntemente, la Classificazione Internazionale delle Malattie (1998) identifica, come **condizione di sofferenza fetale, la presenza di acidemia fetale metabolica** escludendo, dalla definizione stessa, l'equilibrio acido-base anomalo transitorio, le anomalie del ritmo e/o della frequenza cardiaca fetale e il liquido tinto di meconio.

Nel neonato asfittico, l'ipossia e l'ischemia cerebrale vanno di pari passo e si parla, pertanto, di danno ipossi-ischemico. Una delle principali condizioni cliniche responsabile di danno cerebrale, da carenza di ossigeno, è proprio l'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE).

La HIE è tipica del neonato a termine, anche se in rari casi si può avere anche nei pretermine (se si verifica prima delle 35 settimane si parla di leucomalacia periventricolare) e il grado di ipossia è in diretta correlazione con l'area cerebrale danneggiata. In presenza di modica ipossia sono colpiti principalmente i seni parasagittali, mentre in caso di severa ipossia è colpita la regione talamica (ipotensione materna acuta, distocia da sproporzione feto-pelvica, distacco di placenta, rottura d'utero, prolasso di cordone, emorragia da placenta previa), con interessamento della sostanza grigia del cervello. Anche una condizione di stroke in feti a termine (alterazioni piastrine, infezioni materne, ipertensione e/o ipotensione materna severa) può essere alla base di un'encefalopatia ipossico-ischemica, con azione mediata da diversi meccanismi fisiopatologici, principalmente legati alla chiusura dell'arteria cerebrale media e successiva alterazione del flusso sanguigno cerebrale, in risposta allo stesso stato neuro-infiammatorio; proprio lo stato neuro-infiammatorio, per effetto di mediatori dell'infiammazione post-ischemia, nello stroke progressivo è responsabile del danno cerebrale da alterazioni della barriera emato-cerebrale [1].

◆ Fisiopatologia ed eziologia

Gli scambi gassosi del feto avvengono attraverso la placenta e la loro qualità è condizionata dal flusso utero-placentare e dal flusso ombelicale; i fattori che condizionano tale meccanismo sono numerosi.

La **contrazione uterina** interferisce ostacolando l'apporto di sangue alle camere intervillose della placenta. In realtà proprio tali camere rappresentano un meccanismo di riserva di ossigeno e fanno in modo che le variazioni emodinamiche, dovute alle contrazioni fisiologiche, non turbino la regolare ossigenazione del feto. Le anomalie della contrazione uterina con incremento dell'intensità e/o frequenza potrebbero interferire con gli scambi a livello placentare, così come una condizione di travaglio eccessivamente prolungato potrebbe portare a un esaurimento delle riserve di ossigeno della camera intervillosa.

Le **lesioni placentari ipossiche**, con i quadri anatomopatologici di necrosi laminare, sviluppo eccessivo del trofoblasto extravilloso e difetti della maturazione placentare, possono determinare una riduzione del volume della camera intervillosa, limitando la riserva di ossigeno per il feto (diabete-ipertensione).

L'**insufficienza placentare acuta** (distacco intempestivo di placenta) è causa di un insufficiente apporto di sangue improvviso, con conseguente deficit di scambio respiratorio materno/fetale.

La **patologia funicolare** (prolasso, procidenza, attorcigliamento, nodo vero di cordone) può, per la compressione del funicolo, ridurre il flusso ombelicale e causare improvvisa sofferenza fetale acuta.

I **deficit qualitativi dell'ossigenazione** da cause materne sono quelli che si potrebbero verificare come complicanze dell'anestesia generale, per malattie dell'apparato cardio-respiratorio materno e/o per un improvviso stato ipotensivo.

L'ipotensione, se di grado moderato, riduce solo lievemente il flusso utero-placentare, in virtù di meccanismi di compenso mentre, in caso di importanti emorragie materne acute, è causa di vertiginosa riduzione del flusso, per aumento delle resistenze periferiche; il sanguinamento acuto massivo da placenta previa con perdita ematica rapida superiore a 500 ml potrebbe essere causa di morte e/o danno cerebrale neonatale e richiede un accorto follow-up neonatale [2].

L'evento ipotensivo improvviso potrebbe riscontrarsi anche durante l'esecuzione dell'anestesia subaracnoidea, in corso di taglio cesareo e, nei casi severi, tale quadro clinico potrebbe essere responsabile di effetti materni (perdita di coscienza, rigurgito e aspirazione polmonare) e/o fetali (ipossia, acidosi e danni neurologici) [3].

La somministrazione di ossigeno, in corso di taglio cesareo, in pazienti gravi-
de a basso rischio e a termine gestazione, non ha mostrato avere differenze significative, in termine di valore del pH fetale alla nascita e dell'Apgar score, al primo e al quinto minuto dalla nascita, mentre la saturazione di ossigeno materno e la PO₂ del sangue cordonale arterioso fetale erano significativamente più alte [4].

In caso di ipossia fetale acuta, il feto reagisce garantendo l'ossigenazione agli organi vitali, quali il cervello, il cuore e le ghiandole surrenali, grazie a diversi meccanismi di compenso. Ciò avviene sostanzialmente mediante una vasocostrizione periferica che interessa i reni, l'intestino, la milza, lo scheletro, i muscoli e la cute, permettendo una redistribuzione del flusso ematico a favore degli organi nobili. Nel feto, comunque, la vasodilatazione cerebrale compensatoria è di ampiezza significativamente minore rispetto a quella riscontrata nell'adulto e tale attenuazione di risposta è legata sia a un ridotto rilascio di metaboliti vasoattivi a livello dei tessuti, sia a un diretto effetto dell'ipossia sul tessuto muscolare dei vasi cerebrali [5]. Durante l'ipossia moderata il consumo di ossigeno cerebrale e miocardico è ben mantenuto da meccanismi di compenso ed è solo con una condizione di asfissia grave che si instaura uno scompenso che può portare al decesso. L'interruzione degli scambi tra madre e feto determina un'acidosi respiratoria, da accumulo di anidride carbonica, che è seguita da un'acidosi metabolica per l'attivazione della via anaerobica del catabolismo glucidico. Il feto possiede dei meccanismi di compenso, in quanto, in presenza di acidosi, aumenta il rilascio di ossigeno da parte dell'emoglobina, che funge anche da tampone. Il cervello fetale, benché consumi più ossigeno di quello di un adulto, resiste meglio all'ipossia grazie ai suoi meccanismi di compenso che

permettono sia di ritardare il passaggio di potassio nello spazio interstiziale, sia di produrre energia in anaerobiosi. In presenza di acidosi severa ($\text{pH} < 7$) e prolungata, tali meccanismi di compenso vengono meno e possono instaurarsi le lesioni cerebrali. Un recente studio ha evidenziato che, su 71.189 neonati di epoca superiore alle 34 settimane, 80 di questi hanno manifestato encefalopatia neonatale e 48 di questi (60%) presentava segni di acidosi metabolica ($\text{pH} < 7$; deficit di basi > -12) [6].

Una severa ipossia fetale, indipendentemente dalla causa, è considerata il motivo principale di danno cerebrale fetale, anche se le cause e il periodo di tale ipossia non sono sempre riconoscibili [7]. Il periodo, la durata e la severità dell'insulto ipossico sono fondamentali critici nel determinare l'outcome neonatale in termini di severità del danno cerebrale e della regione cerebrale colpita [8].

Una classificazione atta a valutare le conseguenze dell'ipossia prevede una suddivisione in tre gradi:

- **grado 1:** ossigenazione inferiore al 50% e redistribuzione del flusso senza vera e propria acidosi;
- **grado 2:** i fenomeni sono compensati; compare l'acidosi, ma il flusso cerebrale è compensato;
- **grado 3:** l'ossigenazione del miocardio è compromessa con bradicardia, morbidità e mortalità fetale maggiore [9].

◆ Diagnosi

La diagnosi ha notevoli implicazioni medico-legali; in questo paragrafo descriviamo i principali dati obiettivi delle metodiche strumentali e come le stesse possano essere messe in correlazione tra loro e con i dati clinici. La maggior parte dei procedimenti giudiziari è incentrata sull'interpretazione di tali dati ed è, quindi, opportuno approfondire il loro reale ed effettivo significato e valore nel contesto forense.

Il **colore del liquido amniotico** è normalmente limpido; viene detto meconiale quando è verde scuro, denso e/o con tracce di meconio, mentre è definito tinto quando varia tra il verde chiaro e il marroncino. Con il termine di meconio si intendono le feci prodotte dal feto, che sono di colore nero-verdastro a causa del contenuto in biliverdina; di norma sono emesse dopo il parto. È abbastanza comune ritrovare meconio nel liquido amniotico, soprattutto in caso di gravidanza a termine e/o post-termine.

Ci sono tre prevalenti teorie sulla modalità di passaggio di meconio nel liquido amniotico;

1. il passaggio di meconio potrebbe dipendere dalla maturazione del tratto gastro-intestinale fetale e questo potrebbe spiegare il suo frequente riscontro nelle gravidanze a termine;

2. il suo rilascio intrauterino potrebbe dipendere da un processo patologico (distress fetale, ipossia, infezione);
3. è stata ipotizzata anche un'altra teoria, secondo la quale, in presenza di ipossia fetale, sarebbe ridotta la clearance del meconio per un' indefinita disfunzione placentare e non tanto un incremento del suo rilascio [10].

L'emissione del meconio prima del parto potrebbe avvenire per un episodio di sofferenza fetale, in genere transitorio ma dal momento che nell'ambito di 24 ore avviene un ricambio totale di liquido amniotico, il suo colore è caratteristicamente più sbiadito. Pertanto, un liquido tinto potrebbe essere espressione di una sofferenza pregressa poi risolta, mentre la presenza di un liquido francamente meconiale starebbe a indicare una sofferenza che potrebbe essere in atto e/o avvenuta nelle ore precedenti rispetto al momento dell'osservazione e poi regredita. Pontonnier ha riscontrato un liquido meconiale solamente in un terzo delle acidosi fetali e, di contro, solo un 20% di acidosi fetali in caso di liquido meconiale [11]. Anche in un recente studio si è riscontrato come parametri emogas-analitici di sangue cordonale, in caso di liquido amniotico meconiale e/o chiaro, siano simili [12].

La **cardiotocografia** (CTG) rappresenta uno dei metodi più utilizzati per la valutazione del benessere fetale durante il travaglio, ma presenta in realtà molti limiti, con un'elevatissima percentuale di falsi positivi e minore percentuale di falsi negativi. Nonostante ciò sia ampiamente riconosciuto, ancora oggi sono numerosi i procedimenti giudiziari che si basano sulla valutazione della cardiotocografia intrapartum. La CTG è utilizzata come test della sofferenza fetale intrapartum ma mentre un pattern cardiotocografico normale può mostrare un valore predittivo del 99,7% nel predire un Apgar score >7, nel caso sia anomalo il suo valore predittivo nel prevedere un punteggio <7 scende al 50%. In caso di CTG francamente patologico la probabilità di predire un Apgar score molto basso varia dal 50 al 65%.

Uno studio condotto nel Regno Unito, per la valutazione di casi di morte neonatale e/o perinatale, ha messo in risalto come, nei casi in cui il danno si sia verificato verosimilmente in travaglio, il fattore umano abbia contribuito all'esito negativo. È stato visto, infatti, come più ostetrici non siano stati in grado di identificare i pattern cardiotocografici sospetti e, soprattutto, non siano stati in grado di prendere i provvedimenti necessari. Emerge, quindi, come sia importante utilizzare dei termini standardizzati per descrivere i diversi pattern cardiotocografici con un consenso generale, soprattutto nei casi di cardiotocografia non rassicurante.

I criteri di valutazione della CTG sono stati ampiamente discussi nel capitolo sulla sorveglianza fetale ante e intrapartum (cfr. *infra*) ma è importante sottolineare che circa il 50% delle CTG fetali, in travaglio, potrebbe presentare fasi transitorie di deviazione dalla normalità che, per la maggior parte dei casi, non

hanno una valenza patologica. Il fattore maggiormente sensibile nei confronti dell'outcome neonatale è rappresentato dalla variabilità a breve termine; una diminuita variabilità e il mancato ritorno alla frequenza di base dopo una fase di bradicardia è associato a un aumento significativo di acidosi fetale; in particolar modo, è importante la mancanza di variabilità nell'ora precedente la bradicardia. Anche una variabilità a breve termine minima o assente, per un lungo periodo, la presenza di decelerazioni tardive e l'assenza di accelerazioni sono associate allo sviluppo di acidosi neonatale (pH <7; deficit di basi >-16). In presenza di tali pattern di CTG sarebbe auspicabile il ricorso a metodiche adjuvanti quali il pH ottenuto da prelievo dallo scalpo fetale.

I danni da ipossia acuta si manifestano in maniera diversa in un feto sano e in uno i cui meccanismi di compenso siano già compromessi. Inoltre, mentre l'ipossia acuta è un fenomeno relativamente riconoscibile dal punto di vista sia del pattern cardiocografico che clinico, risulta più difficile identificare le situazioni di ipossia a insorgenza progressiva, subacuta e cronica. L'ipossia acuta si verifica in caso di condizioni cliniche ben definite, quali il distacco di placenta, la rottura d'utero, il prolasso di funicolo e l'iperattività miometriale. In queste condizioni l'espletamento del parto deve avvenire quanto più velocemente possibile, in quanto non va dimenticato che il pH diminuisce di 0,01 ogni minuto e che una bradicardia con frequenza cardiaca inferiore a 80 bpm, della durata di 20 minuti, è significativamente associata a sequele neurologiche. In questo scenario clinico è stata proposta la regola dei 3-6-9-12-15 minuti:

- 3 minuti: identificazione del dato patologico;
- 6 minuti: conferma del dato, allerta del medico e valutazione del pattern cardiocografico alla luce del quadro clinico;
- 9 minuti: preparazione della paziente per il parto;
- 12 minuti: se permane bradicardia disporre per parto operativo;
- 15 minuti: nascita.

L'**elettrocardiogramma fetale** si è dimostrato potenzialmente efficace nella sorveglianza del benessere fetale [13]. Tale metodica consentirebbe una valutazione dell'intervallo ST simile alla valutazione elettrocardiografica dell'adulto, con l'elevazione del tratto ST durante un evento ipossiemo. Essa permetterebbe una più accurata determinazione dei feti a rischio, attraverso le informazioni legate alla funzione del miocardio fetale, durante una possibile condizione di stress, cercando di prevenire quadri di acidosi metabolica alla nascita [14]. Durante l'ipossia, l'ossigeno disponibile diminuisce, ma il carico di lavoro cardiaco resta invariato, con un equilibrio energetico negativo che si riflette nella comparsa di un'onda ST bifasica. Quando l'asfissia diventa grave e di lunga durata la forma dell'onda ST ritorna normale, come conseguenza della marcata progressiva riduzione della capacità fetale in risposta all'ipossia. Tale metodica deve essere

ancora perfettamente acquisita e standardizzata nella pratica clinica, per cui non può essere considerata sotto l'aspetto medico-legale.

La **determinazione del pH fetale** è una metodica che permette di stabilire il pH del sangue fetale, mediante un microprelievo di sangue dallo scalpo fetale. È eseguibile solo se ci sono le condizioni permissenti, rappresentate da una sufficiente dilatazione del canale cervicale e dall'avvenuta rottura delle membrane. A seconda dell'apparecchiatura a disposizione si possono misurare, oltre al pH, anche la $p\text{CO}_2$, la $p\text{O}_2$ e l'eccesso di basi. Si considera acidosi un valore di $\text{pH} < 7,20$, ma è importante anche determinare il pH materno, mediante misurazione del pH capillare sulla punta del dito, in quanto i valori della madre possono influenzare quelli del feto (circa il 7% delle acidosi fetali è dovuto a cause materne).

Per tale motivo un altro parametro rilevante è rappresentato dal gradiente materno-fetale che normalmente, durante l'espulsione fetale, varia tra 0,10 e 0,13; valori $> 0,20$ sono indicativi di una grave patologia fetale. Un valore di $\text{pH} < 7,20$ ha una maggiore specificità, rispetto a un tracciato cardiocografico patologico, nel predire un basso Apgar score al primo minuto. Rispetto ai valori vi è da segnalare che sono molti quei fattori, quali l'iperventilazione materna, le spinte espulsive e la stessa contaminazione aerobica, che possono influenzare il pH. Tale dato è pertanto da integrare con tutti gli altri parametri clinici e strumentali; tuttavia, ciò che sembra abbastanza conclamato è un valore predittivo negativo, in quanto, in presenza di alterazioni della frequenza cardiaca ma con pH normale, si ha una prognosi neonatale favorevole.

Un recente studio ha concluso che il prelievo dallo scalpo fetale in associazione con la cardiocografia è in grado di ridurre il tasso di parti operativi; il prelievo dallo scalpo fetale dà informazioni aggiuntive sul benessere fetale e sui meccanismi di riserva fetale, diventando di utile aggiunta nell'interpretazione dei pattern cardiocografici non rassicuranti [15].

L'**ossimetria pulsatile** è considerata l'unica nuova metodica, con potenziale applicazione clinica in travaglio di parto e ha superato il vaglio di ampi studi prospettici randomizzati, con parere positivo dei principali comitati di esperti delle società scientifiche internazionali. Tale esame consente di calcolare la percentuale di saturazione dell'ossigeno nell'emoglobina del sangue arterioso fetale, durante il travaglio di parto, mediante l'applicazione di un sensore sulla guancia del feto.

Questa metodica, comunque, in presenza di un tracciato cardiocografico non rassicurante, dà un supporto limitato nel ridurre l'incidenza di tagli cesarei [16]. Un recente studio ha voluto raffrontare, in caso di travaglio con tracciato CTG non rassicurante, l'efficacia dell'ossimetria pulsatile, rispetto all'elettrocardiogramma fetale; l'elettrocardiogramma fetale si è dimostrato maggiormente efficace nella determinazione di uno stato fetale rassicurante e nell'identificare casi che necessitano di un rapido espletamento del parto [17].

■ Valutazione neonatale

Passiamo ora a esaminare gli indici e le metodiche valutative neonatali sin dal primo momento della vita extrauterina.

L'**indice di Apgar** è una valutazione clinica della vitalità del neonato, che si ottiene mediante un sistema a punteggio. È universalmente riconosciuto, in quanto è semplice e facilmente riproducibile, anche se limitato dalla soggettività della rilevazione legata all'operatore. Il punteggio (0,1 e 2) viene assegnato in base alla valutazione semiquantitativa di 5 parametri (frequenza cardiaca, attività respiratoria, tono muscolare, eccitabilità riflessa e colorito) e deve essere effettuata a 60 secondi dalla nascita, ripetuta a 5 e 10 minuti ed, eventualmente, a intervalli più lunghi dal parto. In base al punteggio totale ottenuto dalla valutazione dei vari parametri, i neonati sono suddivisi in 3 categorie:

- punteggio 7-10: neonati sani;
- punteggio 4-6: neonati moderatamente depressi;
- punteggio 0-3: neonati gravemente depressi.

La rilevazione a 60 secondi è fondamentale e il punteggio sarà importante per orientare il medico alla corretta assistenza e/o manovre rianimatorie neonatali. Il punteggio a 5 minuti va messo in correlazione con il precedente, in quanto, se il valore è superiore a 7, in entrambe le rilevazioni, il neonato è in buone condizioni; se il punteggio è inizialmente basso e successivamente risale sopra il valore di 7, si tratta, probabilmente, di una depressione transitoria con buona prognosi; se il punteggio rimane basso alle due rilevazioni, il neonato necessita di una rianimazione intensiva, con prognosi riservata; se il punteggio, inizialmente buono, scende al di sotto del valore di 7 si devono ricercare malformazioni e/o affezioni, in genere cardiorespiratorie e/o neurologiche, che sono indipendenti dalla sofferenza fetale. Un'alterazione globale dello sviluppo è presente nel 92% dei casi di paralisi cerebrale, mentre episodi convulsivi e Apgar score non sono predittori di paralisi cerebrale [18].

Gli **esami cordonali** vengono effettuati tramite il prelievo di un campione di sangue dall'arteria e dalla vena ombelicale (valutazione del pH e/o deficit di basi ed eritropoietina fetale). Per quanto riguarda il pH, il limite inferiore al quale considerare il feto acidotico varia a seconda dei diversi autori tra 7,10-7,20; per valori al di sotto di 7,00 si parla di acidosi severa, così come per un deficit di basi >-12 mmol/L.

Esistono due importanti ragioni per attuare la misurazione del pH sul sangue di funicolo:

- la possibilità di avere a disposizione un metodo oggettivo per valutare se le decisioni in sala parto siano state corrette;
- è prudente avere prelievi con valori normali, in caso di neonati che successivamente sviluppino sequele neurologiche.

L'analisi deve essere eseguita il prima possibile, anche se è stato dimostrato che i campioni possono rimanere relativamente stabili, a temperatura ambiente, per circa un'ora. La misura più attendibile di danno è risultato essere l'eccesso di basi, anche perché se è stata dimostrata una correlazione negativa tra età gestazionale e pH; i valori di eccesso di basi, invece, non si modificano con l'età gestazionale. Nei feti che mostrano decelerazioni ripetitive variabili severe per ore, l'eccesso di basi diminuisce di circa 4 mmol/L nelle due ore precedenti il parto; nei feti con ipossiemia intrapartum la diminuzione è 1 mmol/L ogni 6 minuti, mentre nei casi di asfissia terminale il calo è di 1 mmol/L ogni 2 minuti.

In uno studio si è valutata l'acidosi neonatale in tre processi patologici diversi (disturbi vascolari intrauterini, infezione intrauterina ed eventi acuti intrapartum); un pH acidotico si evidenziava nel 38% dei nati a termine con basso Apgar score alla nascita e ciò è principalmente riscontrato in caso di alterazioni della perfusione placentare cronica antepartum, mentre non vi era significativa associazione in caso di infezione intrauterina e/o eventi acuti intrapartum [19]. Dal momento che un'acidosi metabolica potrebbe avere maggiori correlazioni con la vitalità del neonato, rispetto all'acidosi respiratoria, sarebbe utile associare anche la valutazione cordonale della pCO_2 per avere informazioni più complete, in grado di guidare la migliore gestione e assistenza neonatale [20]. Si è recentemente visto, inoltre, che la più corretta determinazione dell'acidosi metabolica (onde valutare una possibile relazione con l'encefalopatia neonatale e/o la paralisi cerebrale e l'asfissia peripartum) non andrebbe effettuata con la semplice determinazione del pH e/o determinazione dei deficit di basi, ma considerando e aggiustando i valori di pH secondo i criteri di Eisenberg, in modo da valutare tali livelli in eucapnia [21].

Un altro parametro utile da valutare, in caso di ipossia fetale, è rappresentato dall'**eritropoietina fetale**, misurata sul sangue cordonale e/o sul liquido amniotico. Tale marker si è dimostrato un valido indicatore di una condizione di ipossia cronica intrauterina, con presenza di meconio nel liquido amniotico e/o alterazione della frequenza cardiaca fetale in corso di CTG [22]. L'ipossia dei tessuti rappresenta il principale stimolo alla sintesi dell'eritropoietina fetale e il rate di sintesi è direttamente collegato alla severità dell'ipossia, con una concentrazione circa 2,6 volte maggiore nel sangue cordonale, rispetto alla concentrazione del liquido amniotico. Tali dati dimostrano l'importanza valutativa di questo parametro sul sangue cordonale, nel management di gravidanze ad alto rischio e/o per la valutazione peripartum del benessere fetale.

In gravidanze fisiologiche a termine, con nascita di feti in perfetto adattamento, i livelli di eritropoietina del sangue cordonale, in caso di parto vaginale non complicato, sono comunque più elevati di quelli riscontrati in caso di taglio cesareo elettivo, non in travaglio; tale dato suggerisce che un normale parto vaginale potrebbe fisiologicamente determinare un certo insulto ipossico sufficiente a sti-

molare la secrezione di eritropoietina fetale, ma si tratta di un processo fisiologico che scompare in seguito all'adattamento fetale alla vita extrauterina.

Recentemente è stata riscontrata una stretta correlazione tra i livelli di eritropoietina cordonale e la presenza di meconio nel liquido amniotico [23]; difatti, livelli di eritropoietina, sul liquido amniotico, sono incrementati in caso di ipossia fetale, in pazienti preeclampatiche [24] e/o diabetiche e tali valori sono correlati inversamente al valore di pH, pO_2 ed eccesso di basi sul sangue cordonale [25].

In ambito medico-legale è estremamente importante valutare quando un insulto ipossico intrauterino possa essersi manifestato; recenti studi sull'ipossia fetale hanno evidenziato come l'incremento dell'eritropoietina fetale, sul sangue cordonale, richieda un periodo di tempo variabile tra le 4-5 ore dall'insulto ipossico, mentre il riscontro, nel sangue, di cellule della linea rossa nucleate suggerisce un evento ipossico verificatosi almeno 28-29 ore prima della nascita [26].

Se il feto muore per un evento acuto, i livelli di eritropoietina, nel liquido amniotico, non incrementano, in quanto la morte fetale è stata così improvvisa da non permettere la sintesi e l'aumentata secrezione di eritropoietina fetale; ciò è di grande utilità per determinare se la morte fetale è dovuta a un evento acuto e/o cronico.

Sono stati identificati in maniera evidente dei criteri per stabilire se l'eziologia sia riferibile alla sofferenza fetale acuta [27]. Essi sono:

- evidenza di acidosi metabolica sul sangue cordonale dell'arteria ombelicale alla nascita (pH <7 e deficit di basi di -12 mmol/L o maggiore);
- segni precoci di severa encefalopatia neonatale, in nati dopo le 34 settimane di gestazione;
- paralisi cerebrale di tipo discinetico e/o quadriplegia spastica;
- esclusione di altre cause eziologiche identificabili (trauma, disordini della coagulazione, infezioni, insufficienza feto-placentare, disordini genetici).

La presenza contemporanea di questi quattro criteri è requisito fondamentale e l'assenza di uno solo di questi criteri esclude, automaticamente e senza alcun ulteriore dubbio, la sofferenza fetale acuta come causa di paralisi cerebrale. È bene ribadire, inoltre, che un danno ipossico intrapartum dovrà essere altalmente catastrofico per riuscire a danneggiare le strutture cerebrali profonde e deve durare per più di un'ora perché si possano insidiare lesioni neurologiche in grado di provocare handicap.

In ultimo, desideriamo affrontare un argomento che può avere una certa rilevanza in ambito medico-legale. Si tratta del tempo che deve passare tra la decisione di eseguire un taglio cesareo d'urgenza e l'effettiva esecuzione dell'intervento. Un recente studio ha evidenziato come l'intervallo di tempo tra la comparsa di bradicardia fetale e il parto sia strettamente collegato al valore di pH e di eccesso di basi sul sangue cordonale [28]. Per un evento acuto che determini la decisione a eseguire un rapido taglio cesareo (bradicardia fetale, prolasso di cordone,

rottura d'utero, eclampsia, fallimento dell'estrazione con vacuum extractor, anomalie cardiocografiche in periodo espulsivo, distacco di placenta, emorragia da placenta previa) si dovrebbe prevedere l'introduzione di protocolli di estrema emergenza, con il coinvolgimento di un team ostetrico-neonatale e l'esecuzione del taglio cesareo in 30 minuti [29].

◆ Assistenza neonatale alla nascita

È oramai acclarato che gli interventi di rianimazione neonatale riducono la mortalità fetale in percentuali comprese tra il 17% e il 43%. L'American Academy of Pediatrics ha sviluppato un semplice programma di assistenza neonatale, focalizzando il trattamento al primo minuto dopo la nascita. In tale periodo, definito *golden minute*, una semplice stimolazione manuale e/o ventilazione con maschera è di fondamentale e di estrema importanza in neonati che non respirano spontaneamente [30]. Un recente studio ha evidenziato come la maggior parte dei neonati difficilmente viene assistita (monitoraggio della frequenza cardiaca, ossimetria, supporto respiratorio), nei primi 30-60 secondi dalla nascita, come stabilito dalle linee guida sulla rianimazione neonatale [31].

Riportiamo ora le **linee guida base sulla rianimazione neonatale** stabilite a Ginevra dalla World Health Organization nel 2012:

1. i neonati che respirano spontaneamente alla nascita, nati da liquido amniotico chiaro, non devono essere aspirati;
2. in presenza di liquido amniotico tinto è evidenza che l'aspirazione tracheale, nei neonati che presentano alla nascita un pianto vigoroso e/o respiro spontaneo valido, non riduce il rischio di mortalità e/o sindrome da aspirazione meconiale; viceversa l'aspirazione tracheale, in neonati depressi, è associata a un ridotto rischio di mortalità neonatale;
3. una ventilazione a pressione positiva, in neonati depressi, è associata a un significativo miglioramento della funzione miocardica e dell'ossigenazione cerebrale; la finestra di reversibilità delle conseguenze dell'asfissia alla nascita è estremamente breve; pertanto, si raccomanda vivamente di iniziare una ventilazione a pressione positiva, nei neonati che non respirano spontaneamente, entro un minuto dalla nascita;
4. si è rafforzata l'idea che una rianimazione mediante l'uso di aria riduca il rischio di mortalità ma, a differenza dell'uso di ossigeno al 100%, non è in grado di prevenire il rischio di emorragia cerebrale durante il periodo neonatale e/o di eventi neurologici avversi tardivi;
5. vi è uniforme convinzione che l'incremento della frequenza cardiaca è il principale segno di una corretta assistenza ventilatoria di neonati depressi alla nascita. Se la frequenza cardiaca rimane assente e/o bradicardica, dopo un minuto di assistenza ventilatoria, è utile associare il massaggio cardiaco.

■ Paralisi cerebrale

In caso di danno cerebrale, in feti dopo le 34 settimane di gestazione, saranno presenti, nelle prime 24 ore di vita, anomalie all'esame neurologico che caratterizzano l'encefalopatia neonatale. Sarnat e Sarnat [32] hanno classificato la sintomatologia in 3 gradi:

- **grado 1** (lieve): ipereccitabilità senza convulsione;
- **grado 2** (moderata): alterazione dello stato di coscienza e riduzione del tono, miosi, bradicardia fissa e accelerazione del transito;
- **grado 3** (severa): coma e convulsioni.

Una più accurata classificazione della severità dell'encefalopatia neonatale è attualmente possibile mediante una valutazione e classificazione elettro-encefalografica (normale, mediamente e/o severamente anormale), che è in grado di dare informazioni aggiuntive sul danno neurologico neonatale [33].

La correlazione tra i segni neurologici neonatali e il danno cerebrale in partum non è univoca, in quanto i primi possono essere causati da varie altre condizioni (cause antepartum, emorragie, tossiemia). A sviluppare una paralisi cerebrale è il grado 3 (Sarnat), che ha il maggiore rilievo prognostico e in particolare la presenza di convulsioni. **La sofferenza fetale è una rara causa di paralisi cerebrale.**

La paralisi cerebrale è un'encefalopatia statica. È caratterizzata da un'anomalia, non progressiva, del controllo della postura e dei movimenti; è spesso associata all'epilessia, ad anomalie della parola, della vista e dell'intelletto, derivanti da difetti e/o lesioni del cervello in via di sviluppo.

Nell'**emiplegia spastica** i neonati presentano una diminuzione dei movimenti spontanei sul lato colpito e mostrano presto l'uso prevalente di una delle due mani; l'atto del camminare è ritardato (18-24 mesi) e l'andatura è circumduttiva. La spasticità è evidente a carico degli arti colpiti e il bambino spesso cammina in punta di piedi a causa dell'ipertonìa.

La **diplegia spastica** è riferita alla spasticità bilaterale delle gambe. La prima osservazione si compie quando il bambino comincia a camminare carponi e utilizza le braccia in modo normale, mentre tende a trascinare le gambe, anziché effettuare il movimento normale con 4 appoggi. La grave diplegia spastica è caratterizzata da atrofia da disuso, dallo sviluppo alterato degli arti inferiori e/o da una crescita sproporzionata con uno sviluppo normale del tronco.

La **quadriplegia spastica** è la forma più grave di paralisi cerebrale a causa del marcato handicap motorio di tutti gli arti e l'alta associazione con ritardo mentale e convulsioni. L'esame neurologico mostra un aumentato tono e spasticità di tutti gli arti, una riduzione dei movimenti spontanei, riflessi vivaci e una reazione plantare di estensione.

◆ Aspetti medico-legali

L'associazione tra sofferenza fetale acuta e paralisi cerebrale è rimasta indissolubile per decenni e, allo stesso tempo, si è assistito a un aumento dei contenziosi giudiziari per colpa medica. Sorprendentemente, però, l'incidenza di paralisi cerebrale tra i nati a termine non è cambiata, a fronte di un notevole incremento dei tagli cesarei. Tale incidenza è rimasta stabile tra i 2-3,5 casi ogni 1.000 nati, nonostante un netto miglioramento della sorveglianza prenatale e delle cure perinatali [34]. Un danno cerebrale neonatale legato a malpractice è tra gli indennizzi maggiori in ambito risarcitorio; stabilire l'epoca (intrapartum, epoca prenatale) nella quale tale danno si è sviluppato è di estrema importanza in ambito medico-legale e una corretta e minuziosa valutazione neonatale alla nascita, anche da un punto di vista neurologico, è di estrema e fondamentale importanza [35].

Tutti i dati di studi recenti sono in disaccordo con la definizione, ampiamente usata in medicina legale, di paralisi cerebrale dovuta essenzialmente a una condizione asfittica alla nascita. Una condizione di asfissia fetale durante il parto è possibile, in caso di complicazioni catastrofiche acute, se vi è:

- presenza di intensa e prolungata rianimazione neonatale;
- comparsa di un'insufficienza multiorgano a 72 ore dalla nascita e/o visualizzazione di anomalie cerebrali acute, non focali, principalmente visibili con una risonanza magnetica cerebrale precoce [36].

Da un punto di vista fisiopatologico si deve considerare che un'ipossia parziale, con acidosi metabolica, deve durare per più di un'ora perché si possano manifestare lesioni neurologiche in grado di provocare handicap. Se le alterazioni si instaurano, però, già su una condizione di sofferenza cronica intrauterina, il tempo di esposizione e il grado di ipossia naturalmente diminuiscono, ai fini della genesi del danno, in quanto intervengono su un feto parzialmente compromesso e con minore capacità di risposta a una condizione di stress.

Un ulteriore problema di ordine pratico, nel risalire alla causa della paralisi cerebrale, è che questa diagnosi può essere posta solo dopo che sia trascorso un certo intervallo di tempo dalla nascita e, riesaminando retrospettivamente gli accertamenti fatti durante il corso della gravidanza, spesso non è possibile ritrovare elementi che dimostrino in modo chiaro la presenza di un danno verificatosi antepartum. Ciò è dovuto al fatto che lo sviluppo del cervello fetale e delle sue funzioni non possono essere visualizzate e/o monitorate in maniera continua durante tutto il decorso della gravidanza.

Uno studio recente ha analizzato sia l'incidenza, la morbilità e/o mortalità per un pH sull'arteria ombelicale <7, sia l'incidenza di encefalopatia ipossi-ischemica e/o di paralisi cerebrale, in associazione all'insulto ipossi-ischemico intrapartum, nei feti a termine senza anomalie. È emerso che l'incidenza di encefalopatia ipossi-ischemica variava a seconda della definizione di ipossi-ischemia intrapartum utilizzata (punteggio di Apgar, presenza di meconio, alterazioni CTG, tempo di

rianimazione neonatale con ventilazione a pressione positiva, emogasanalisi), con un'incidenza, nei paesi sviluppati, di 2,5 su 1.000 neonati a termine; in questi casi, solo nel 14,5%, si evidenziava una condizione associata ad asfissia intrapartum [37].

In un contenzioso giudiziario è bene indagare sull'eventuale presenza di elementi che possano essere direttamente correlati all'insorgenza della paralisi cerebrale (ritardo di crescita, microcefalia, gravidanze multiple, disordini della coagulazione con trombosi e insulti ipossici intrauterini, utilizzo di droghe e/o sostanze tossiche, diabete). L'insufficienza placentare cronica si riscontra, difatti, in caso di diabete, patologie autoimmuni della gravidanza, emoglobinopatie, ipertensione e nefropatie croniche. Uno studio sul diabete in gravidanza ha dimostrato come l'iperglicemia e l'iperinsulinemia fetale possano, indipendentemente, essere causa di ipossia, fino alla condizione di morte fetale improvvisa [38]. Tali considerazioni sono valide per le gravidanze a termine, in quanto, nel caso di neonati pretermine, le eventuali sequele neurologiche sono da ascrivere unicamente alla prematurità.

Un recente studio ha evidenziato come episodi di ipossia transitoria intrauterini, anche relativamente brevi, possano avere effetti devastanti sul cervello, in fase di sviluppo, con la morte di popolazioni neuronali (cervelletto, ippocampo, corteccia e sostanza bianca) [39].

Un altro studio ha dimostrato l'importanza dell'intervallo di tempo, dalla nascita, in cui si manifestano episodi convulsivi. In presenza di paralisi cerebrale si hanno manifestazioni convulsive precoci entro le 12-24 ore dalla nascita e tali episodi possono ulteriormente peggiorare un quadro cerebrale devastato da insulti ipossi-ischemici [40]. Anche le infezioni intrauterine potrebbero essere responsabili di danno neurologico fetale, indipendentemente dalla presenza di rottura prematura delle membrane e/o evidenza clinico-laboratoristica di infezione neonatale. Si tratta di una sindrome da risposta infiammatoria fetale con conseguente danno cerebrale ischemico mediato dall'azione pro-infiammatoria delle citochine.

Un recentissimo studio ha evidenziato come il peggiore outcome neurologico, a 6 mesi dalla nascita, sia presente nel caso di infiammazione presente sul lato fetale della placenta, così come nel caso in cui sia stato più breve l'intervallo di tempo tra la rottura delle membrane e il parto [41]. Le citochine e/o altri mediatori dell'infiammazione penetrerebbero nel feto attraverso il liquido amniotico, i polmoni, gli occhi e/o le membrane nasali e sarebbero responsabili dell'aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica, con un'infiltrazione leucocitaria del cervello in grado di interrompere la stabilità emodinamica cerebrale fetale. In base a tali meccanismi il cervello fetale diviene maggiormente sensibile a eventuali insulti ipossi-ischemici perinatali [42].

L'esposizione intrauterina a eventi infettivi/infiammatori, in feti a termine

così come nei prematuri, può incrementare il rischio di danno neurologico in maniera molto più seria e grave rispetto a un'eventuale esposizione ipossi-ischemica interpartum con un vero e proprio quadro neuro-infiammatorio [43].

Anche corioamnioniti istologiche ma clinicamente silenti potrebbero essere direttamente correlate a sequele neurologiche neonatali [44]. Un'esposizione intrauterina a una condizione e/o stimolo infiammatorio potrebbe alterare la stessa funzione cardiaca fetale, con alterazione dello sviluppo del miocardio e conseguente disfunzione cardiaca per dilatazione ventricolare sinistra e aumento della compliance, direttamente responsabile di paralisi cerebrale [45]. Inoltre, si è visto che, in caso di ipossia fetale cronica, si determina un adattamento cerebrovascolare, con aumento di volume delle cellule endoteliali e muscolari della parete arteriosa, che riduce la contrattilità dei vasi cerebrali e la capacità di risposta vasodilatativa all'ipossia; la maggior parte di questi adattamenti ipossici è mediata dal VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) che aumenta in risposta all'ipossia e altera drammaticamente l'espressione e la funzionalità delle proteine contrattili nel muscolo liscio delle cellule dei vasi cerebrali [46].

Capire la fisiopatologia della paralisi cerebrale è di estrema importanza, in modo da datare con precisione quando un eventuale insulto ipossico sia insorto. In caso di paralisi spastica si ha un insulto principalmente a carico dei gangli della base, strutture che si trovano in una zona profonda del cervello. Quest'evento non può verificarsi durante il parto, ma solo in un'epoca antecedente le 35 settimane, per 3 ordini di fattori:

1. la presenza della matrice germinale, che è una struttura di natura transitoria localizzata a ridosso dei ventricoli cerebrali e che contribuisce alla formazione dei gangli della base e di altre strutture cerebrali. È presente nel cervello immaturo e si riduce progressivamente fino a una completa involuzione intorno alla 35^a-36^a settimana; l'emorragia della matrice germinale, con o senza emorragia ventricolare, si verifica infatti in neonati pretermine e coesiste con la leucomalacia periventricolare. La leucomalacia periventricolare coinvolge la sostanza bianca periventricolare, area cerebrale importante per la trasmissione di impulsi nervosi che controllano la funzione motoria, con conseguente spasticità e deficit intellettivo;
2. il momento dell'organogenesi, che è la fase di aumentata suscettibilità agli insulti. Difatti, durante la fase precoce della vita fetale, l'organogenesi cerebrale è preminente negli strati profondi, dove le strutture, andando incontro a una rapida elaborazione, sono molto suscettibili ai danni ipossici. Successivamente, quando il feto diventa maturo, i gangli della base e le altre strutture profonde si saranno formati e diminuisce sensibilmente la proliferazione cellulare, mentre il processo organo-genetico sarà migrato verso le strutture corticali;
3. l'angiogenesi e, in particolare, lo sviluppo degli elementi venosi, che coincide

con l'organogenesi, influenza direttamente il verificarsi di danni ipossici, in quanto l'ipossia porta all'occlusione trombotica delle vene profonde con conseguente infarto delle strutture profonde del cervello.

Pertanto, si visualizzerà un danno cerebrale prevalente della sostanza grigia, con la comparsa di infarti corticali e uno stato cerebrale marmoreo, nei neonati a termine e della sostanza bianca nei pretermine, con diminuito volume del talamo, dei gangli della base e del cervelletto. Possiamo ben capire, pertanto, come sia **importante eseguire l'esame autoptico in caso di morte perinatale**, in modo da poter datare con precisione quando si è verificato l'evento ipossico, dimostrando eventualmente la presenza di lesioni risalenti a settimane e/o mesi prima della nascita.

Un recentissimo studio ha voluto esaminare quali riscontri autoptici si evidenziavano in feti deceduti, nel terzo trimestre, poco prima del parto. Un danno neurologico era evidente in tutti i casi ed era associato quasi sempre a involuzione timica; erano presenti poi alcuni casi di infarto miocardico ed effusione pericardica e/o pleurica; coesistevano, inoltre, lesioni adattative placentari a una scarsa ossigenazione (aumento delle cellule nucleate della linea rossa del sangue e ipervascolarità dei villi) [47]. In caso di morti fetali, in utero, con presenza di segni di macerazione fetale, era più frequente il riscontro di una patologia cronica con vasculopatia fetale trombotica, associata a segni di ipossia cronica placentare (diabete, IUGR, anomalie del cordone ombelicale, lesioni sclerotiche placentari con emosiderosi dei villi). Tali lesioni si riscontravano principalmente in feti early term; viceversa, in caso di morti fetali intrauterine, senza segni di macerazione fetale, erano presenti dati di ipossia acuta (anomalie CTG, accumulo di eritroblasti nel sangue fetale) e le cause erano rappresentate soprattutto da eventi acuti (distacco intempestivo di placenta) e/o infettivi ascendenti [48].

Sofferenza fetale acuta

1. Il valore predittivo dell'emissione di meconio nel liquido amniotico rispetto a una condizione di distress fetale e/o acidosi, alla nascita, è scarso e controverso.
2. La colorazione del liquido amniotico da sola non è un criterio sufficiente per la rapida estrazione del feto e va necessariamente integrata con altri parametri clinici e strumentali.
3. Si dovrebbe garantire un'identica modalità di comunicazione tra gli operatori; inoltre, dovrebbe essere utilizzata una stessa terminologia per decretare casi di urgenza o stati di preoccupazione riguardanti il benessere fetale (RCOG).
4. Il monitoraggio continuo va riservato alle gravidanze ad alto rischio dove c'è un aumentato rischio di morte perinatale, paralisi cerebrale o encefalopatia neonatale (RCOG).

5. Il monitoraggio CTG dovrebbe essere utilizzato in caso di uso di ossitocina (RCOG).
6. Assicurarsi che il travaglio venga monitorato e seguito diligentemente dall'ostetrica che deve avere la competenza necessaria per discernere un tracciato fisiologico da uno non rassicurante o patologico.
7. Sensibilizzare l'ostetrica sulle sue responsabilità derivanti da un tracciato non rassicurante e/o patologico non segnalato al medico.
8. Assicurarsi che siano sempre presenti in sala parto quei presidi che permettono, in caso di sofferenza fetale acuta, una rapida estrazione del feto.
9. Assicurarsi che la struttura presso cui si opera sia in grado di consentire l'estrazione del bambino non più di 30 minuti dopo la decisione di praticare il taglio cesareo.
10. Allo stato attuale la SOGC non raccomanda l'utilizzo dell'ossimetria pulsata come uno standard di assistenza in travagli con pattern cardiocografici non rassicuranti.
11. L'auscultazione intermittente deve essere eseguita a intervalli prestabiliti (RCOG).
12. Sul tracciato devono essere riportati nome della madre, data e ora; qualsiasi membro dello staff coinvolto nella valutazione di un tracciato dovrebbe annotare le proprie osservazioni sul tracciato o nella cartella materna o nel cartogramma, con data ora e firma (RCOG).
13. È indicato il controllo delle condizioni neonatali: dopo la nascita mediante prelievo dall'arteria ombelicale, per la determinazione dell'acidemia, in tutti i casi di taglio cesareo urgente, parto operativo vaginale e nascita di neonato compromesso (RCOG).
14. Sarebbe buona norma praticare sempre un'emogasanalisi al neonato (se questa non è patologica è possibile escludere in modo documentato una responsabilità del ginecologo).
15. Si dovrebbe eseguire il prelievo dallo scalpo fetale nel caso di pattern cardiocografico non rassicurante con elementi suggestivi di ipossia, tracciato con scarsa variabilità senza modificazioni periodiche e decelerazioni tardive (SOGC).

Fonte: RCOG, 2012 [49]. SOGC, 2007 [50].

Assistenza neonatale alla nascita

1. Il punteggio di Apgar è da considerare come criterio per l'assistenza neonatale e non come indice di avvenuta sofferenza fetale; né tantomeno può essere correlato con il rischio di danni neurologici a distanza.
2. La valutazione del pH e dell'eventuale difetto di basi, alla nascita, mediante prelievo arterioso dal cordone ombelicale è stata riconosciuta come uno dei metodi più oggettivi e attendibili per la valutazione dell'ossigenazione fetale e dell'equilibrio acido base alla nascita.
3. In caso di dubbio di paralisi cerebrale infantile occorre verificare che siano eseguiti sul neonato gli esami (ecografia, TAC, RMN) che permettano di valutare meglio il caso e di escludere un'asfissia intrapartum.

Paralisi cerebrale

1. Considerando i risvolti medico-legali è estremamente **importante eseguire l'esame istologico della placenta**, in modo da confermare eventuali gravi eventi, verificatisi prima e/o durante il parto. Il recente inquadramento e conoscenza delle lesioni placentari è estremamente utile, nella pratica medico-legale, per spiegare retrospettivamente possibili complicanze fetali ipossiche, da cattiva perfusione placentare in gravidanza [51]. La placenta è l'organo che collega madre e feto durante la gravidanza, con un ruolo cruciale nella crescita fetale e nell'ossigenazione dalla madre al feto; essa, inoltre, forma una barriera a tossine e/o agenti infettanti. Le lesioni placentari più frequenti sono inquadrate come: ridotta perfusione vascolare materna, lesioni vascolari fetali ostruttive e sindromi infettive amniotiche; una ridotta perfusione vascolare materna (gravidanza con disordini ipertensivi) è la principale causa di morte fetale intra-uterina (34-38%) nei feti pretermine; nei feti a termine, invece, si verifica soprattutto un ridotto sviluppo del parenchima placentare. L'aspetto più importante da valutare è però legato alla possibile correlazione esistente tra lesioni placentari e morbilità neurologica neonatale, dal momento che un ambiente intrauterino sfavorevole è causa di un alterato sviluppo fetale e di possibile danno neurologico [52].

2. È importante individuare processi trombotici che riguardano la circolazione fetale, riducendo la capacità adattativa e/o le riserve placentari, in risposta all'ipossia cronica, così come è importante rilevare pattern istologici tipici di corionamnionite acuta e/o sindrome da risposta infiammatoria fetale [53]. L'esame istologico della placenta, in definitiva, permette di identificare lesioni intrinseche e/o secondarie, dando importanti informazioni dell'ambiente intrauterino [54].
3. Lo studio istologico della placenta deve quindi diventare un importante strumento diagnostico in grado di fornire specifiche risposte ai pediatri, in caso di alterato outcome neurologico neonatale; contemporaneamente, permette di salvaguardare, da un punto di vista medico-legale, l'operato dei ginecologi. Esso deve, quindi, **essere routinariamente richiesto nei casi di gravidanze patologiche e/o sospette.**

◆ Riferimenti bibliografici

- [1] Kratzer I *et al.* *Barrier mechanism in neonatal stroke.* *Front Neurosci* 2014;8:359-71.
- [2] Furuta K *et al.* *Acute and massive bleeding from placenta previa and infants' brain damage.* *Early Hum Dev* 2014;90:455-8.
- [3] Reynolds F, Seed PT. *Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta analysis.* *Anaesthesia* 2005;60:636-53.
- [4] Chatmongkolchart S, Prathep S. *Supplemental oxygen for caesarean section during regional anaesthesia.* *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 28;6:CD006161.
- [5] Pearce WJ *et al.* *Fetal cerebral oxygenation: the homeostatic role of vascular adaptations to hypoxic stress.* *Adv Exp Med Biol* 2011;701:225-32.
- [6] Jonsson M *et al.* *Suboptimal care and metabolic acidemia is associated with neonatal encephalopathy but not with neonatal seizures alone: a population-based clinical audit.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:477-82.
- [7] Volpe JJ *et al.* *Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances.* *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
- [8] Rees S *et al.* *The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain.* *Int J Dev Neurosci* 2011;29:551-63.
- [9] Fourniè A *et al.* *Sofferenza fetale acuta.* *Encycl Méd Chir, Paris* 2000.
- [10] Yurdakok M. *Meconium aspiration syndrome: do we know?* *Turk J Pediatr* 2011;53:121-9.
- [11] Fournie A *et al.* *Souffrance foetale aiguë.* *Encycl Méd Chir Obstetrique, Paris* 1990.
- [12] Hizli D *et al.* *Cord blood S100B levels in low risk term pregnancies with meconium stained amniotic fluid.* *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:233-6.
- [13] Hasan MA *et al.* *Detection and processing techniques of FEECG signal for fetal monitoring.* *Biol Proced Online* 2009;11:263-95.
- [14] Kessler J *et al.* *Intrapartum monitoring of high-risk deliveries with ST analysis of the fetal electrocardiogram; an observational study of 6010 deliveries.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:75-84.

- [15] Jorgensen JS, Weber T. *Fetal scalp blood sampling in labor – a review*. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:548-55.
- [16] Dildy GA. *Fetal pulse oximetry*. Clin Obstet Gynecol 2011;54:66-73.
- [17] Valverde M *et al*. *Effectiveness of pulse oxymetry versus fetal electrocardiography for the intrapartum evaluation of nonreassuring fetal hearth rate*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159:333-7.
- [18] Garfinkle J, Shevell MI. *Cerebral palsy, development delay and epilepsy after neonatal seizures*. Pediatr Neurol 2011;44:88-96.
- [19] Locatelli A *et al*. *Factors associated with umbilical artery acidemia in term infants with low Apgar score at 5 min*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;139:146-50.
- [20] Kro GA *et al*. *Association between umbilical cord artery pCO₂ and the Apgar score*. Scand 2013;92:662-70.
- [21] Racinet C *et al*. *Diagnosis of neonatal metabolic acidosis by eucapnic pH determination*. Gynecol Obstet Fertil 2013;41:485-92.
- [22] Teramo KA, Widness JA. *Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia*. Neonatology 2009;95:105-16.
- [23] Gun Eryilmaz O *et al*. *Hepcidin and erythropoietin measurements in the cord blood of neonates with meconium-stained amniotic fluid*. Int Obstet Gynaecol Res 2013;39:175-9.
- [24] Teramo KA *et al*. *Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancy complicated by pre-eclampsia, pregnancy induced hypertension and chronic hypertension*. J Perinat Med 2004;32:240-7.
- [25] Teramo KA *et al*. *High amniotic fluid erythropoietin are associated with an increase frequency of fetal and neonatal morbidity in type I diabetic pregnancies*. Diabetologia 2004;47:1665-72.
- [26] Christiansen RD *et al*. *Estimating the nucleated red blood cell “emergence time” in neonates*. J Perinatol 2014;34(2):116-9.
- [27] *International Cerebral Palsy Task Force Consensus Statement*.
- [28] Leung TY *et al*. *Timing of caesarean section according to urgency*. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2013;27:251-67.
- [29] Lecerf M *et al*. *Can we do a cesarean section in less than 30 min in unsuitable premises in order to follow the recomendatio of the ACOG (American College of Obstetrics and Gynecologists)*. J Gynecol Biol Reprod 2013;42:393-400.
- [30] Ashish KC *et al*. *Implementing a simplified neonatal resuscitation protocol-helping babies at birth at a tertiary level hospital*. BMC Pediatr 2012;12:159.
- [31] McCarthy LK *et al*. *Timing of interventions in the delivery room: Does reality compare with neonatal resuscitation guidelines?* J Pediatr 2013;163(6):1553-1557.e1.
- [32] Sarnat HB, Sarnat MS. *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol 1976;33:696-705.
- [33] Hathi M *et al*. *Quantitative EEG in babies at risk for hypoxic ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia*. J Perinatol 2010;30:122-6.
- [34] Colver A. *Cerebral palsy*. Lancet 2014;383:1240-9.
- [35] Donn SM *et al*. *Medico-legal implications of hypoxic-ischemic birth injury*. Semin Neonatal Fetal Med 2014;18:317-21.
- [36] Ellemberg JH, Nelson KB. *The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire*. Dev Med Child Neurol 2013;55:210-6.

- [37] Graham EM *et al.*. *A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy*. Am J of Obstet Gynecol 2008;199:587-95.
- [38] Teramo KA. *Obstetric problems in diabetic pregnancy – the role of fetal hypoxia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:663-71.
- [39] Rees S *et al.*. *The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain*. Int J Dev Neurosci 2011;29:551-63.
- [40] Lynch NE *et al.*. *The temporal evolution of electrographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy*. Epilepsia 2012;53:549-57.
- [41] Armstrong-Wells J *et al.*. *Inflammatory predictors of neurologic disability after preterm premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol 2015;212(2):e1-9.
- [42] Chhor V *et al.*. *Long term cerebral effects of perinatal inflammation*. Arch Pediatr 2012;19:946-52.
- [43] Zhao J *et al.*. *Effect of intrauterine infection on brain development and injury*. Int J Dev Neurosci 2013;31:543-9.
- [44] Thomas W *et al.*. *Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome*. Neonatology 2011;99:177-87.
- [45] Galinsky R *et al.*. *The consequence of chorioamnionitis in preterm birth and effects on development*. J Pregnancy 2013;2013:412831.
- [46] Osada-Oka M *et al.*. *VEGF - enhanced proliferation under hypoxia by an autocrine mechanism in human vascular smooth muscle cells*. J Atheroscler Thromb 2008;15:26-33.
- [47] Jacques SM *et al.*. *Third trimester fetal demise occurring at time of delivery: correlation of autopsy findings and placental pathology with emphasis on antenatal central nervous system injury*. J Maternal Fetal Neonatal Med 2014;27(7):702-8.
- [48] Stanek KJ, Biesiada J. *Relation of placental diagnosis in stillbirth to fetal maceration and gestational age at delivery*. J Perinat Med 2013;21:1-15.
- [49] RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). *Clinical practice guideline. Intrapartum fetal heart rate monitoring*. Jun 2012 (rev. Apr 2014).
- [50] SOGC (Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada). *Fetal heart surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline*. JOGC 2007;29(9):53-550.
- [51] Stanek J. *Hypoxic patterns of placental injury: a review*. Arch Pathol Lab Med 2013;137:706-20.
- [52] Roescher AM *et al.*. *Placental pathology, perinatal death, neonatal out come and neurological development: a systematic review*. PLOS ONE 2014;9(2):e89419.
- [53] Boog G. *Cerebral palsy and perinatal asphyxia – medicolegal implications and prevention*. Gynecol Obstet Fertil 2011;39:146-73.
- [54] Chang KT. *Examination of the placenta: medico-legal implications*. Semin Fetal Neonatal Med 2014;19:279-84.