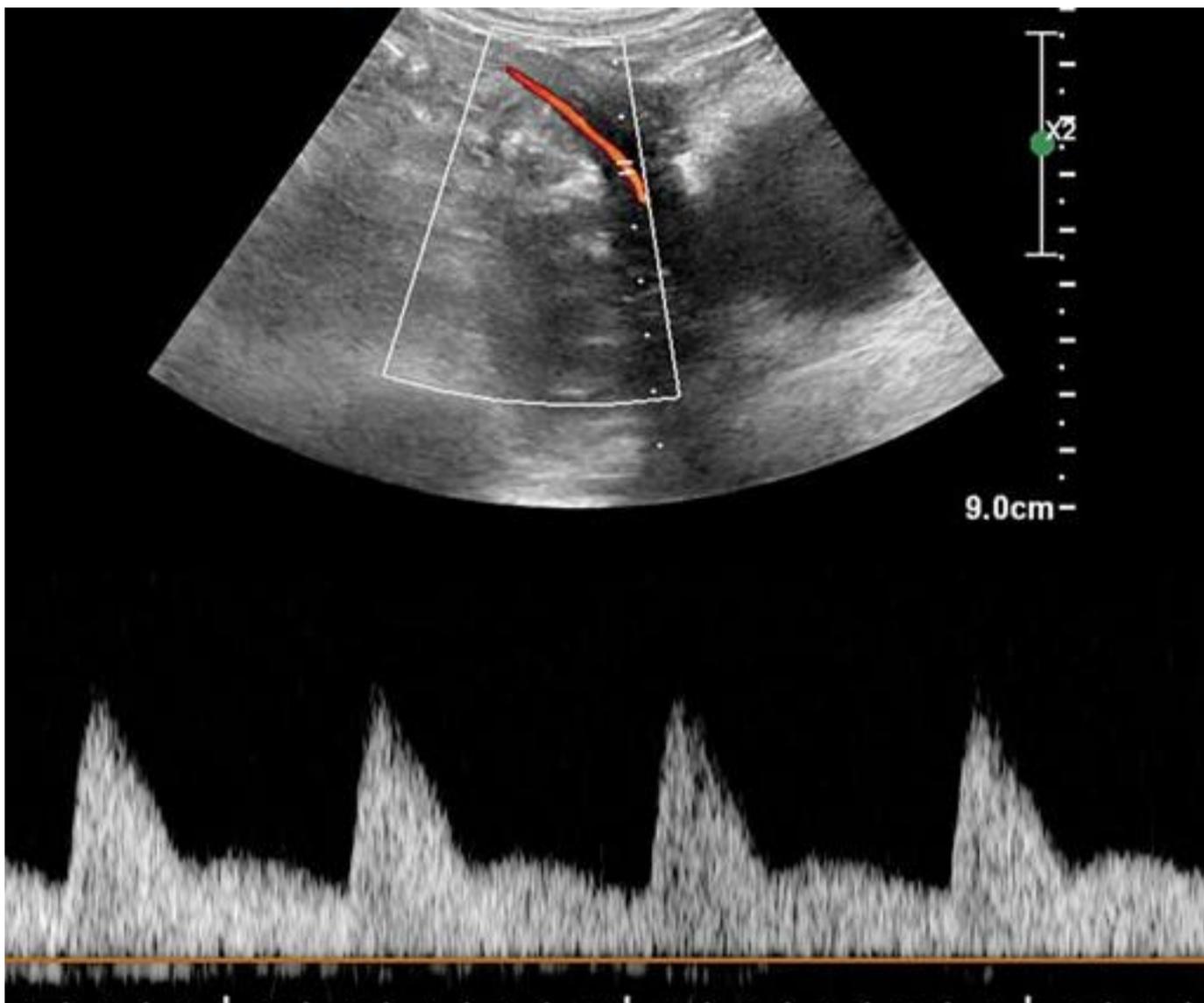


PROFESSIONE / 1

# Iposviluppo fetale: diagnosi e monitoraggio



**Il feto piccolo** per l'epoca gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) è una delle principali problematiche con cui i medici ostetrici ed ecografisti si trovano più frequentemente a doversi confrontare.

**Si definisce SGA** un feto la cui circonferenza addominale, misurata ecograficamente, risulta inferiore al 10° centile. È essenziale sottolineare che non tutti i feti SGA sono correlabili ad una patologia: il 30% degli SGA è costituzionale, si tratta cioè di feti che hanno raggiunto il loro potenziale di crescita e la loro curva di crescita è regolare seppure i valori biometrici siano al 5-10° centile.

Il restante 70% di SGA ha un iposviluppo fetale vero (IUGR - IntraUterine Growth Restriction o FGR - Fetal Growth Restriction), cioè sono feti che non hanno raggiunto il loro potenziale di crescita e la loro curva di crescita è caratterizzata da una flessione.

**Il consensus Delphi** del 2016 li differenzia ulteriormente in base all'età gestazionale in precoci (insorgenza prima di 32 settimane) e tardivi (insorgenza ad epoca maggiore o uguale a 32 settimane di età gestazionale).

**ELEONORA PILLONI,**  
Dirigente medico Uoc  
Ostetricia e Ginecologia 3  
Ospedale Sant'Anna Torino

**SIMONA BASTONERO,**  
**ELENA GULLINO,**  
**ANDREA SCIARRONE,**  
Dirigenti medici Ostetricia  
e Ginecologia,  
Centro di Ecografia  
Ospedale Sant'Anna Torino

**ELSA VIORA,**  
Presidente Aogoi

**LE CAUSE PRINCIPALI** di IUGR o FGR (questi due termini sono utilizzati come sinonimi in letteratura) sono di tipo vascolare (caso in cui la donna sviluppa patologie come l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a un certo punto della gravidanza), infettivo (da CMV, Parvovirus, Adenovirus, Coxsackievirus, virus varicella-zoster, Rubellavirus), cromosomico o genetico, da fattori teratogeni in una minor percentuale dei casi.

I fattori di rischio per lo sviluppo di IUGR maggiori sono molteplici ed i più frequenti nella nostra popolazione sono: età materna superiore a 40 anni, indice di massa corporea (Body Mass Index -BMI) superiore a 35, fumo di tabacco, ipertensione cronica. Altri meno frequenti sono: un precedente figlio SGA, padre o madre SGA, l'uso di cocaina, il diabete complicato da vasculopatia, le nefropatie, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e la PAPP-A bassa o AFP elevata al test di screening.

Fattori di rischio minori sono poi l'età materna > 35 anni, BMI < 20, BMI 25-34.9, fumo di tabacco (<10 sigarette/die) pregressa preeclampsia (PE). Come porre quindi il sospetto diagnostico di feto SGA? E soprattutto come differenziare uno SGA

## FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI:

- età materna > 40 anni
- BMI > 35
- ipertensione cronica
- fumo di tabacco (> 10 sigarette/die)
- padre o madre SGA
- uso di cocaina
- precedente neonato SGA
- diabete con vasculopatia
- nefropatie
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- PAPP-A bassa o AFP elevata al test di screening

costituzionale da uno IUGR?

Innanzitutto bisogna sottolineare che tale diagnosi differenziale fra iposviluppo costituzionale e IUGR nella pratica clinica è difficile, talora impossibile, ma vi sono elementi clinici e strumentali che ci possono aiutare.

Va considerata l'importanza dell'anamnesi relativa alla regolarità / irregolarità dei cicli mestruali, alla data del test di gravidanza positivo e soprattutto è essenziale la corretta datazione della gravidanza nel I trimestre.

A questo proposito va ricordato che la datazione ecografica nel I trimestre va effettuata tra 7 e 11 settimane mediante la misura della lunghezza del feto (CRL - Crown Rump Length), a partire da 12 settimane mediante la misura del diametro biparietale (BPD). Si ridata la gravidanza solo se discrepanza tra età anamnestica ed ecografica è uguale o maggiore a 7 giorni.

Il sospetto di IUGR può essere posto sulla base di criteri:

- clinici (palpazione manuale, misura sinfisi-fondo)
- biochimici (PAPP-A bassa o AFP elevata ai test di screening)
- ecografici

## PROFESSIONE / 1

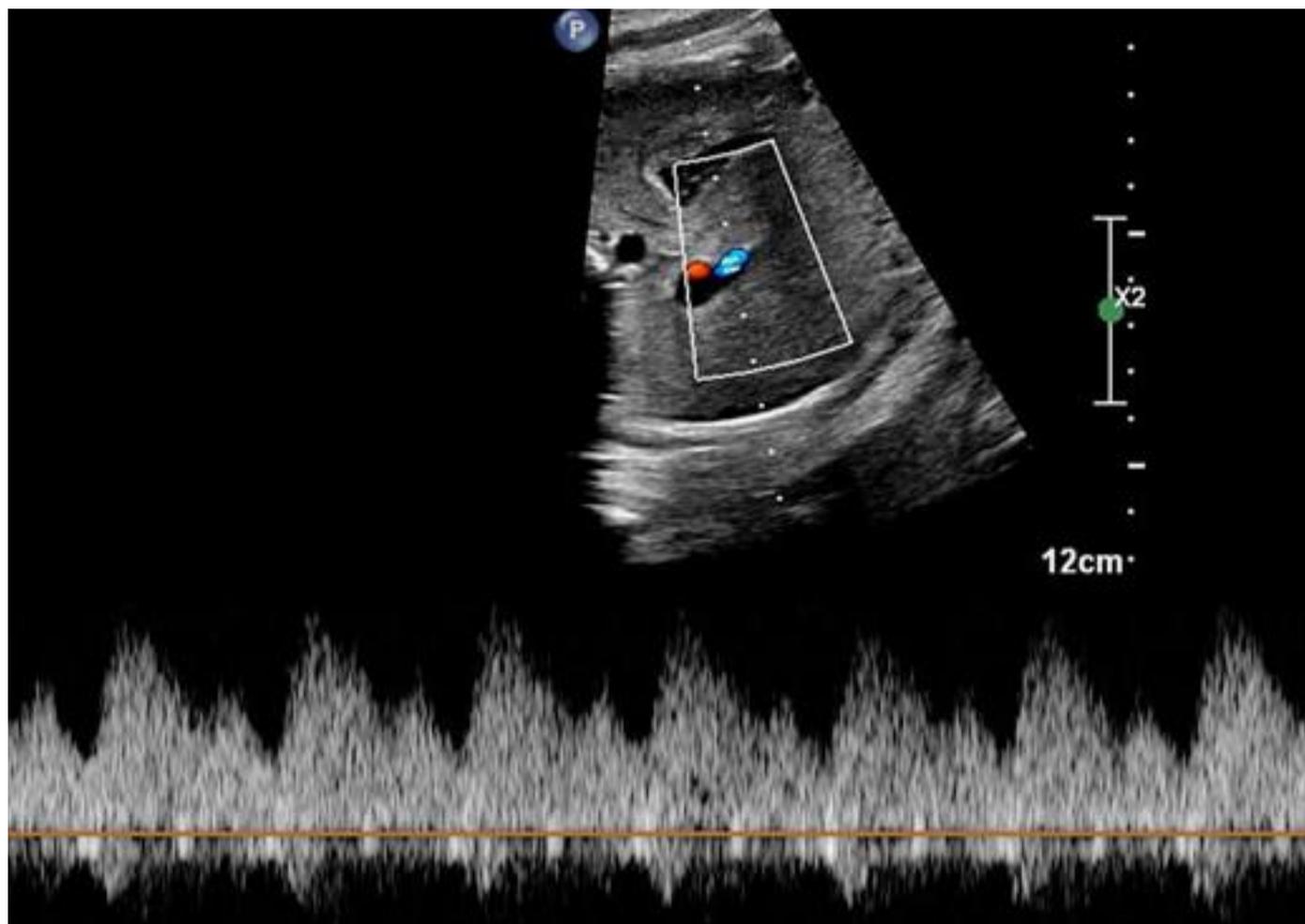


Tabella 1

| Feto SGA  | Feto IUGR (almeno uno dei criteri)                               |
|---|--|
| ■ 5° centile < CA* < 10° centile  | ■ CA < 5° centile  |
| ■ Curva di crescita regolare  | ■ Curva di crescita in flessione                                 |
| ■ Liquido amniotico regolare  | ■ Liquido amniotico ridotto                                      |
| ■ Dopplerflussimetria arterie uterine ed arterie ombelicali nella norma | ■ Dopplerflussimetria arterie uterine e/o ombelicali patologiche |

In linea generale, vi sono caratteristiche ecografiche, riassunte nella **tabella 1**, che consentono di includere il feto in uno dei due gruppi, anche considerando la definizione proposta dal Consenso Delphi 2016.

Vi è una ricca letteratura sulla restrizione di crescita in utero, ma il Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) ha pubblicato le linee guida più complete riguardo il monitoraggio e la gestione dei feti SGA (green-top Guideline n. 31 January 2014) e la casistica più consistente relativa al ritardo di crescita precoce è quella contenuta nei lavori dello studio TRUFFLE.

Come è importante eseguire una corretta datazione, è altrettanto importante eseguire la valutazione ecografica della biometria fetale ad un intervallo di almeno 2 settimane di distanza tra due misurazioni; non vanno considerate valutazioni biometriche eseguite ad intervalli più brevi per la valutazione della crescita in quanto risultano inattendibili.

Il percorso diagnostico ed il monitoraggio ecografico di un feto con restrizione di crescita andrebbero effettuati da operatori con adeguata formazione in ecografia ostetrica.

Oltre all'esecuzione della biometria fetale, un ruolo fondamentale nella diagnostica e nel monitoraggio dei feti SGA è riservato alla dopplerflussimetria (DF) delle arterie ombelicali, uterine e, come evidenziato dagli ultimi studi pubblicati, (Truffle study) anche del dotto venoso (DV).

“Va tenuto conto che in caso di comparsa concomitante di disordini ipertensivi materni, le condizioni del feto si deteriorano più rapidamente

Si può rilevare infatti la comparsa di una graduale sequenza di anomalie doppler nei feti IUGR: si verifica *in primis* un aumento dell'indice di pulsatilità (PI) delle arterie ombelicali (doppler patologico), con riduzione rapporto cerebro-placentare e successiva comparsa di assenza di flusso in diastole. In seguito avviene la comparsa di flusso *reverse* a livello delle arterie ombelicali e l'aumento del PI nel dotto venoso; infine si ha l'inversione dell'onda *a* del dotto venoso.

Va ricordato tuttavia che questa sequenza di deterioramento della DF è diversa negli IUGR tardivi rispetto ai precoci: la maggior parte degli eventi avversi negli IUGR tardivi si verifica in feti con DF ombelicale normale.

Il percorso diagnostico ed il monitoraggio ecografico di un feto SGA si differenziano essenzialmente in base all'epoca gestazionale (II o III trimestre di gravidanza) ed alla misura della CA (inferiore o superiore al 5° centile).

In caso di dopplerflussimetria patologica, va inoltre sempre considerata la necessità di sottoporre la donna ad un attento monitoraggio per l'alto rischio di pre-eclampsia (PE) IUGR-correlato; la sorveglianza delle condizioni materne può essere fatta anche in regime ambulatoriale e prevede:

- controllo pressione arteriosa, peso e diuresi
- controllo sintomi PE correlati: dolore epigastrico, cefalea, scotomi
- esami ematochimici: emocromo, coagulazione, enzimi epatici, uricemia, creatininemia, aptoglobina, proteinemia, proteinuria sulle urine delle 24 ore

Va tenuto conto che in caso di comparsa concomitante di disordini ipertensivi materni, le condizioni del feto si deteriorano più rapidamente.

**Come monitorare i feti IUGR e come decidere il timing del parto?**

Il monitoraggio cambia a seconda dell'epoca gestazionale differenziando tre gruppi: fino a 26 settimane, da 26 a 32 settimane, oltre le 32 settimane. Va ribadito il concetto che la biometria fetale va effettuata a distanza non inferiore a 2 settime-

ne (altrimenti risulta non interpretabile) e che la valutazione del liquido amniotico può essere soggettiva, per gli operatori con adeguata formazione, o effettuata mediante misurazione della tasca massima (normale tra 2 e 8 cm).

Il riscontro di IUGR al di sotto di 26 settimane di età gestazionale con CA al di sotto del 5° centile è una condizione rara. Oltre all'esecuzione degli esami infettivologici, alla biometria, alla valutazione della quantità di liquido amniotico ed alla flussimetria doppler delle arterie uterine e ombelicali, richiede una serie di accertamenti più specifici tra cui l'ecocardiogramma fetale, una consulenza genetica con proposta di esecuzione di amniocentesi per l'effettuazione di esami quali QF-PCR, cariotipo con arrayCGH, ricerca dei virus CMV, adeno, Coxsackie e ParvoB19.

Se tutti gli accertamenti risultano normali, si programma una rivalutazione dopo 2-3 settimane, a seconda dell'epoca gestazionale.

In caso di riscontro di uno degli accertamenti anormali, va effettuata una valutazione multidisciplinare e può essere presa in considerazione anche l'interruzione della gravidanza ai sensi della legge 194/78; sarebbe opportuno inviare questi casi a Centri di riferimento, nell'ottica di condividere il percorso con approccio multidisciplinare, comprensivo di adeguato supporto psicologico alla donna.

Tra le 26 e le 32 settimane la sorveglianza è analoga per tutti i feti con CA < del 10° centile e si differenzia in base alle caratteristiche della Dopplerflussimetria ombelicale.

In caso di valori discordanti tra le due arterie ombelicali si considera quella migliore ed in caso di alternanza tra cicli con flussi regolari e cicli con flussi patologici è compito del medico decidere quale sia l'elemento prevalente e quindi la referenziazione deve essere di "valori normali" oppure "valori patologici".

In caso di dopplerflussimetria ombelicale nella norma, i controlli vanno effettuati ogni 2 settimane.

In caso di dopplerflussimetria ombelicale patologica con presenza di flusso in diastole (PED), i controlli devono essere settimanali con valutazione del liquido amniotico, dopplerflussimetria e monitoraggio cardiocografico, la biometria va effettuata ogni 2 settimane.

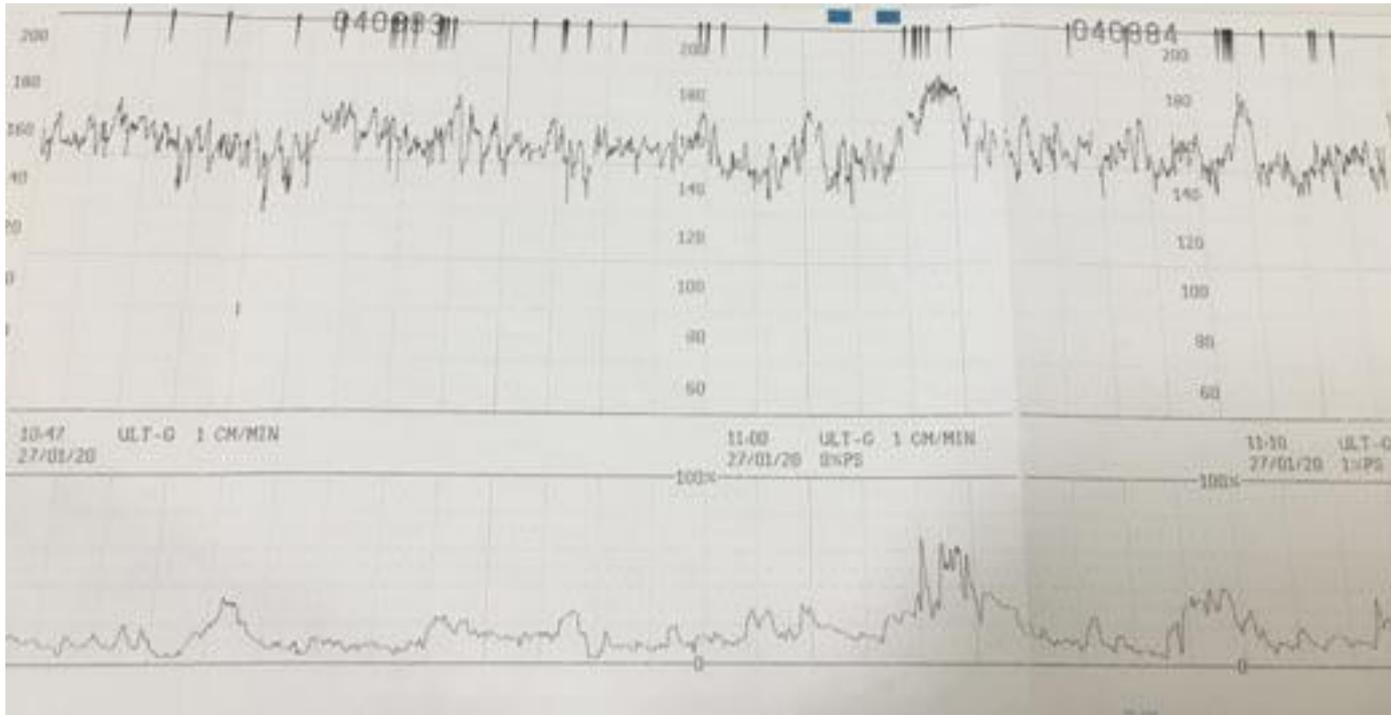
La lettura del tracciato cardiocografico deve essere rapportata alla bassa età gestazionale, considerando quindi che la frequenza della linea di base è più alta (150-160 bpm) e la variabilità è minore.

In caso di dopplerflussimetria ombelicale patologica con assenza di flusso in diastole (AED o RED), va effettuata anche la valutazione del pattern ecodopplerflussimetrico del dotto venoso, con attenzione all'onda *a*: se infatti questa fosse assente o *reverse*, è indicato l'espletamento del parto.

I controlli vanno intensificati con valutazione del liquido amniotico e della dopplerflussimetria ogni 2 giorni e monitoraggio cardiocografico computerizzato fino anche a 2 volte al giorno.

Va effettuata profilassi RDS con 12 mg di betametasone i.m. in due dosi somministrate a distanza di 24 ore ed in caso di possibilità di espletamento del parto entro 12 ore, è opportuno attuare anche la neuroprofilassi fetale con Magnesio solfato e.v.

Ricordiamo sempre il monitoraggio materno in questi casi, data la frequente correlazione tra comparsa di alterazioni doppler e di preeclampsia. Per il timing e modalità del parto, a quest'epoca gestazionale si fa riferimento allo studio Truffle; in caso di dopplerflussimetria patologica (PED, AED, RED), si procede all'espletamento del parto



**Tabella 2**  
**Quadri di DF patologico e modalità di monitoraggio a seconda dell'epoca gestazionale**

|   | 26 – 32 Settimane   | > 32 settimane  |
|---|---|---|
| <b>DF ombelicale patologica con presenza di flusso in diastole (PED)</b>          | DF e LA 2 volte a settimana, biometria ogni 2 settimane   | DF e LA 2 volte a settimana, biometria ogni 2 settimane |
| <b>DF ombelicale con assenza di flusso in diastole (AED) o reverse flow (RED)</b> | DF arteria ombelicale, dopplerflussimetria dotto venoso (onda a assente o reverse valutazione clinica), controllo LA a giorni alterni | Indicazione ad espletamento parto                       |

prima delle 32 settimane se:

CTG computerizzato patologico: decelerazioni spontanee ripetute e/o variabilità a breve termine < 2,6 msec (tra 26<sup>o</sup> settimane e 28 +6 settimane) o < 3,5 msec (fra 29 sett e 31 sett + 6 gg)

Doppler DV con assenza o reverse dell'onda a anche se CTG ancora normale

Il parto va effettuato mediante taglio cesareo data l'epoca gestazionale precoce e le scarse riserve di questi feti.

Oltre le 32 settimane le modalità di sorveglianza sono le stesse, cambiano le modalità ed il timing del parto:

In caso di AED/RED confermati in almeno due controlli successivi a distanza di 12-24 ore si procede ad espletamento del parto anche se gli altri parametri e la cardiocotografia sono normali

In caso di doppler normale o patologico PED con liquido amniotico normale, curva di crescita normale e cardiocotografia normale, l'espletamento del parto non è indicato prima di 37 settimane. Può essere effettuata induzione di travaglio e va effettuato monitoraggio cardiocotografico in continua in travaglio.

In caso di appiattimento della curva di crescita associata a riduzione del liquido amniotico o a tracciato cardiocotografico non rassicurante o in caso di arresto di crescita deve essere espletato il parto.

In particolare le linee guida della RCOG indicano come raccomandazione assoluta l'espletamento del parto mediante taglio cesareo in caso di AED e RED; nelle altre condizioni le modalità del parto devono essere valutate prendendo in considerazione l'età gestazionale, la gravità delle condizioni fetali ed il reperto ostetrico.

La profilassi RDS è indicata fino a 35 settimane di

epoca gestazionale ed in caso di taglio cesareo fino a 38 settimane + 6 giorni. In caso di preeclampsia concomitante, l'espletamento del parto deve tenere conto anche dell'evoluzione della patologia materna bilanciando i rischi per il feto legati alla nascita pretermine ed i rischi per la donna nel proseguire la gravidanza.

#### GRAVIDANZE GEMELLARI

Infine, un capitolo a parte merita lo IUGR nelle gravidanze gemellari bicornali biamniotiche in cui è opportuna la valutazione da parte di un Centro di riferimento.

Devono essere distinte due diverse condizioni:

- entrambi i feti sono IUGR: evenienza rara in cui la sorveglianza va modulata in base alla gravità dello IUGR e della dopplerflussimetria in analogia a quanto riportato per le gravidanze singole (controllo della biometria, del liquido amniotico e DF ombelicale ogni 2 – 3 settimane); il timing e la modalità del parto vanno personalizzate in quanto raramente si verifica un'uguale evoluzione per i due gemelli.
- IUGR di un solo gemello e normale crescita dell'altro: fino a 32 settimane si esegue un monitoraggio (controllo della biometria, LA e DF ombelicale) mirato a confermare le condizioni di benessere del gemello normale. Va effettuato un counselling molto accurato per spiegare che non si prende in considerazione l'espletamento del parto per preservare il gemello IUGR in quanto questo comporterebbe un rischio troppo alto legato alla prematurità per il gemello normosviluppato. In caso di morte in utero di un gemello non vi sono dati che indichino quale debba essere il timing del parto, se non vi sono complicanze la gravi-

danza può quindi proseguire fino a 37-38 settimane (termine considerato per le gravidanze gemellari). Raggiunte le 32 settimane, con un peso stimato del gemello normosviluppato di 1500 g, la sorveglianza si basa sulle condizioni del feto IUGR, con le modalità di sorveglianza descritte per il singolo feto IUGR. Per quanto riguarda le modalità del parto, è indicato il taglio cesareo in caso di dopplerflussimetria AED o RED o in caso di riscontro di discrepanza di crescita tra i due gemelli > del 25%. Negli altri casi si valuta la possibilità di parto vaginale e di un'eventuale induzione in base alla presentazione dei feti, al reperto ostetrico, alle condizioni cliniche dei due feti e alle condizioni materne.

#### BIBLIOGRAFIA, FONTI E RIFERIMENTI

The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. RCOG Green-top Guideline No. 31 2nd Edition - February 2013 – minor revisions January 2014

Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. S.J. Gordijn et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2016

2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lees CC et al. Lancet. 2015

Phase-rectified signal averaging method to predict perinatal outcome in infants with very preterm fetal growth restriction- a secondary analysis of TRUFFLE-trial Lobmaier S.M. et al, American Journal of Obstetrics and Gynecology, November 2016

Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Turan OM et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008

Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. Stampalija T, Gytae GML, Alfirevic V. Cochrane Database Syst Rev. 2010

Obstetrical management of fetus with intra uterine growth restriction (IUGR) and late IUGR. Ferrazzi E. et al. Acta Biomed 2015

Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset sga foetuses. Oros D. t al, Ultrasound Obstet Gynecol 2011

Linee guida SIEOG Editeam editore 2015

Linee guida SIGU – SIEOG Recommendations for the prenatal use of Chromosomal Microarray Analysis 2015

Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies after 34 weeks gestation – NZMFMN, 2013.

Fetal size charts for the Italian population. Normative curves of head, abdomen and long bones, Paladini D e al, Prenat Diagn. 2005 Jun;25(6):456-64.

International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH – 21 Project, Stirnemann J et al

Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population, Todros T et al, Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Feb;75(2):113

Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gesta\_on, Gomez O et al, Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Aug;32(2):128-32.

Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure”, Khalil A et al, Ultrasound ObstetGynecol. 2018 Jan 24.

Ecografia in ostetricia e ginecologia, P.W. Callen, Quinta Edizione, Elsevier-Masson