

LINEE DI INDIRIZZO PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLE GRAVIDANZE COMPLICATE DA RESTRIZIONE DI CRESCITA INTRAUTERINA (IUGR)

La Regione Piemonte con la definizione del Percorso Nascita regionale, l'adozione dell'Agenda di Gravidanza, l'istituzione della Rete di Assistenza Perinatale ha adottato un modello assistenziale fortemente basato sulla differenziazione, step by step, tra gravidanza fisiologica, gravidanza a rischio, gravidanza patologica. Tale differenza permette di organizzare livelli assistenziali differenti sulla base di profili assistenziali specifici: assistenza alla gravidanza fisiologica, assistenza addizionale, assistenza alla patologia della gravidanza.

Nell'assistenza organizzata per livelli deve essere posta attenzione a conciliare, da una parte, la migliore presa in carico possibile della donna, dall'altra il mantenimento delle competenze professionali operanti in ognuno dei livelli.

All'interno dei profili vengono identificati le caratteristiche dei servizi che debbono farsi carico delle donne con gravidanza fisiologica, a rischio, patologica, in collaborazione con gli altri servizi o in toto.

Rispetto alle gravidanze patologiche i centri Hub, identificati con i Punti Nascita dotati di TIN, hanno il compito di coordinare i loro interventi non solo nei termini di messa a disposizione di Posti Letto appropriati alla patologia, in regime di sussidiarietà gli uni nei confronti degli altri, ma anche nella proposizione di linee di indirizzo che omogenizzino gli interventi all'interno della rete HUB e nei rapporti con i centri Spoke.

Tutto il Percorso va documentato sull'Agenda di Gravidanza della donna ,cui va spiegata l'importanza di portare con sé l'Agenda di Gravidanza ogni qualvolta si reca ad un controllo, indipendentemente da dove questo viene eseguito. La documentazione va sempre valutata con molta attenzione per le decisioni in merito al programma assistenziale previsto per il monitoraggio della gravidanza e per il parto.

Il miglioramento del profilo, nelle sue caratteristiche di compliance da parte della donna, degli operatori del 1° e del 2° livello e di esiti clinici è subordinato al monitoraggio perseguibile attraverso la corretta compilazione dei documenti dei flussi ministeriali (CeDAP, SDO, PrestC) ed ai conseguenti audit di percorso che debbono essere eseguiti a livello dei Comitati Percorso Nascita aziendali e regionale.

INTRODUZIONE

Il percorso assistenziale delle donne con gravidanza complicata da restrizione di crescita intrauterina si discosta dal percorso per la gravidanza fisiologica nel momento in cui viene sospettato o diagnosticato un difetto di crescita. Da quel momento la gestione viene condivisa con i Centri di ecografia di II livello. Alla conferma della diagnosi di IUGR la donna viene inviata presso il Centro Hub di riferimento.

REDAZIONE

Il documento è stato approvato in prima stesura dalla consensus multidisciplinare e multiprofessionale fra i Punti Nascita Hub della Regione Piemonte (Ospedale Sant'Anna, Ospedale Maria Vittoria, Ospedale di Moncalieri, Ospedale di Cuneo, Ospedale di Alessandria, Ospedale di Novara), Ospedale Mauriziano e 118 in data 3 Ottobre 2018; è prevista revisione entro 5 anni dalla data di emissione, salvo che, mutate esigenze delle strutture interessate o nuove necessità organizzative non ne richiedano la revisione in tempi più brevi.

LISTA DI DISTRIBUZIONE

La distribuzione del documento viene garantita attraverso un sistema di trasmissione controllato di copia elettronica alle seguenti strutture e funzioni interessate:

Direttori Sanitari di Azienda , Direttori di Presidi Ospedalieri e Direttori di DMI, Direttori SSCC di Ostetricia e Ginecologia, Pediatria, Anestesiologia e Rianimazione Punti Nascita 1 e 2 Livello Regione Piemonte e, per loro tramite, a tutto il personale di riferimento. Rete Emergenza 118, Consulitori, Comitato Percorso Nascita regionale, Comitato Percorso Nascita aziendale

La strategia di implementazione di questa procedura prevede la presentazione a tutti i servizi aziendali, anche attraverso specifici interventi formativi per il personale delle strutture interessate.

OBIETTIVI

Il presente documento ha come finalità:

- migliorare l'assistenza delle **gravidanze con feto piccolo per età gestazionale** sulla base delle più aggiornate evidenze scientifiche ed esperienze cliniche di gestione ospedaliera
- ridurre la difformità nella gestione, con l'obiettivo di rendere efficiente ed efficace la rete ostetrico-neonatologica.
- corretta classificazione dei difetti di crescita fetale
- corretto, appropriato ed uniforme monitoraggio clinico-strumentale, l'individuazione del timing e delle modalità del parto, documentando le attività effettuate.

GLOSSARIO

AED: Assenza di velocità telediastoliche al Doppler Aomb

Aomb: Arteria ombelicale

CA: Circonferenza addominale

CMV : Citomegalovirus

CTG: Cardiotocografia

DV: Dotto venoso

EFW: Estimated Fetal Weight - Peso fetale stimato

FGR: Fetal Growth Restriction

IUGR: IntraUterine Growth Restriction - Restrizione di crescita intrauterina

PI: Indice di Pulsatilità Doppler

PED: Doppler patologico con velocità telediastoliche presenti Aomb

RDS: Sindrome da distress respiratorio

RED: Reverse di velocità telediastoliche al Doppler Aomb
SGA: Small for Gestational Age – Piccolo per età gestazionale

DEFINIZIONI

Si definisce piccolo per età gestazionale (SGA) ogni feto la cui circonferenza addominale misurata ecograficamente è inferiore al 10° centile.

I motivi per cui un feto è SGA sono molteplici (malformazioni strutturali o cromosomiche, infezioni, altro), ma le due categorie principali sono:

1. SGA costituzionali
2. SGA IUGR

1. SGA costituzionali. Si tratta di feti la cui curva di crescita è regolare seppure i valori biometrici siano inferiori al 10° centile: 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.

2. IUGR. Si tratta di feti che non hanno raggiunto il loro potenziale di crescita; la loro curva di crescita è caratterizzata da una flessione. La definizione è stata proposta dalla consensus Delphi del 2016, che differenzia, in base all'età gestazionale al momento della diagnosi, gli IUGR in **precoci** (insorgenza < 32 settimane) e **tardivi** (insorgenza \geq 32 settimane) (1). Nel presente documento si fa riferimento a tale definizione, avendo tuttavia apportato alcune modifiche: 1) nel "criterio isolato" si utilizza come cut-off il 5° centile, anziché il 3° centile; 2) si utilizza il Doppler dell'arteria uterina anche per la diagnosi di IUGR tardivo (Tabella 1).

E' importante informare correttamente la donna sul significato delle due categorie principali di restrizione di crescita nel momento in cui viene posto il sospetto diagnostico.

Tabella 1. Definizioni IUGR precoce e tardivo (modificata da Gordijn)

IUGR PRECOCE (< 32 settimane alla diagnosi)	IUGR TARDIVO (\geq 32 settimane alla diagnosi)
Criterio isolato	Criterio isolato
Ultrasuoni: CA o EFW < 5° centile (2,3)	Ultrasuoni: CA o EFW < 5° centile
Doppler: AED o RED in A.omb	
Almeno 2 di:	Almeno 2 di:
Ultrasuoni: CA o EFW < 10° centile	Ultrasuoni: CA o EFW < 10° centile

	Ultrasuoni: CA o EFW che attraversano le curve di riferimenti per almeno 2 quartili (ad esempio dal 75° al 25°)
Doppler A.omb: PI > 60° centile (4)	Doppler A.omb: PI > 60° centile
Doppler A.uterina: PI > 95° centile (5)	Doppler A.uterina: PI > 95° centile

Le cause principali di IUGR o FGR (questi due termini sono utilizzati come sinonimi in letteratura) sono di tipo vascolare, infettivo, cromosomico o genetico, malformativo.

Fattori di rischio:

MINORI:

- età materna > 35 anni
- BMI < 20 o 25 - 34.9
- fumo di tabacco (<10 sigarette/die)
- pregressa preeclampsia (PE).

MAGGIORI:

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

Il sospetto diagnostico si basa su:

- criteri clinici (palpazione manuale, misura sinfisi-fondo, valori biochimici alterati al test di screening quali PAPP-A bassa o AFP elevata)
- criteri ecografici.

Il percorso diagnostico, il monitoraggio clinico, il timing e le modalità del parto 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).

IUGR < 32 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

A - SORVEGLIANZA FETALE

Quando l'operatore che segue la gravidanza pone il sospetto di feto SGA riferisce la donna al centro HUB che deve effettuare una valutazione entro 48-72 h.

La valutazione comprende:

- Anamnesi accurata: familiare, patologica e ostetrica;
- Verifica degli esami eseguiti in precedenza (con particolare attenzione alla datazione della gravidanza);
- Ecografia per biometria e valutazione dell'anatomia fetale, valutazione soggettiva della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria delle arterie uterine ed ombelicali;
- Ecocardiografia fetale;
- Esami Infettivologici: CMV, Parvovirus, Adenovirus, Coxsackievirus, Varicella, Rosolia (se non nota);
- Proposta di amniocentesi per cariotipo (si propone prima di 22 settimane compiute di età gestazionale);
- Eventuale consulenza genetica.

La sorveglianza è differenziata in base alle caratteristiche della Dopplerflussimetria ombelicale

1. CA < 5 ° centile con Dopplerflussimetria ombelicale nella norma

Controllo ecografico ogni 2 - 3 settimane con biometria e Dopplerflussimetria ombelicale. Se i parametri peggiorano la sorveglianza viene intensificata come specificato nei paragrafi successivi (2 e 3).

Se la gravidanza prosegue oltre le 32 settimane, per le modalità del monitoraggio e timing del parto si rimanda al sottocapitolo IUGR \geq 32 settimane.

2. CA < 10 °centile con Dopplerflussimetria ombelicale patologica (PED)

Controllo ogni 1 - 2 settimane. Biometria per valutazione della crescita fetale a distanza di almeno 2 settimane. Valutazione del liquido amniotico, Dopplerflussimetria ombelicale e cardiotocografia settimanale.

N.B. La valutazione della crescita fetale richiede un intervallo di almeno due settimane fra le misurazioni delle variabili biometriche. In caso siano state effettuate misurazioni biometriche ad intervalli più brevi, queste non vanno considerate per la valutazione della crescita fetale.

Si ricorda che la lettura del CTG deve essere rapportata alla bassa età gestazionale:

- a. Frequenza della linea di base più alta (150 – 160 bpm)
- b. Variabilità più bassa
- c. Accelerazioni: aumento della frequenza di almeno 10 bpm per almeno 10 secondi

In caso di risultati dei test non rassicuranti (arresto della crescita o riduzione della velocità di crescita, CTG sospetto, riduzione del liquido amniotico) è indicato il ricovero con intensificazione della sorveglianza fetale (vedi AED o RED).

Se la gravidanza prosegue oltre le 32 settimane, per le modalità della sorveglianza e timing del parto si rimanda a IUGR \geq 32 settimane.

3. CA < 10 °centile con Dopplerflussimetria ombelicale patologica (AED - RED)

Controllo in regime di ricovero o di day service a seconda della situazione clinico-organizzativa.

La CTG computerizzata deve essere rilevata da un minimo di 2 volte a settimana fino a 2 volte al giorno.

Dopplerflussimetria ombelicale, Dopplerflussimetria del dotto venoso e valutazione della quantità di liquido amniotico ogni 2 – 3 giorni.

Espletamento del parto in caso di PI-DV patologico (*con assenza o reverse dell'onda "a"*).

Nei casi 2 e 3 è indispensabile una attenta sorveglianza delle condizioni materne sia in regime di ricovero, sia in regime ambulatoriale. Tutte queste gravidanze devono essere considerate a rischio di pre-eclampsia.

La sorveglianza delle condizioni materne prevede:

- Controllo pressione arteriosa, peso, diuresi.
- Controllo sintomi: dolore epigastrico, cefalea, scotomi.
- Controllo ematochimici: emocromo, coagulazione, enzimi epatici, uricemia, creatininemia, aptoglobina, proteinemia, proteinuria sulle urine delle 24 ore.
- Eventuale rapporto sFlt/PlGF.

La frequenza dei controlli varia ed è diversa a seconda se la sorveglianza è in regime ambulatoriale o in regime di ricovero sempre presso Centro Hub.

B - TIMING E MODALITA' DEL PARTO

Per il timing del parto si fa riferimento allo studio TRUFFLE (6). In caso di Dopplerflussimetria ombelicale patologica (PED, AED, RED) si procede all'espletamento del parto prima delle 32 settimane nelle seguenti situazioni:

- CTG computerizzato patologico: decelerazioni spontanee ripetute e/o variabilità a breve termine < 2.6 msec (fra 26 e 28+6 settimane) o < 3.5 msec (fra 29 e 31+6)
- Doppler DV con assenza o reverse dell'onda "a" anche in caso di CTG computerizzato ancora normale.

Al ricovero si effettua profilassi RDS con 24 mg di betametasona (12 mg + 12 mg a distanza di 24 ore) e neuroprofilassi. La neuroprofilassi con solfato di Magnesio viene effettuata non oltre 12 ore prima del parto (4 g MgSO₄ in 100 ml di fisiologica in 20'; poi 1 g/ora di mantenimento per 12 ore).

- se Doppler RED accertato (il pattern Dopplerflussimetrico deve essere confermato in almeno due controlli successivi a distanza di 12-24 ore) si espleta il parto al raggiungimento delle 30 settimane

Il parto viene sempre espletato mediante taglio cesareo.

In caso di pre-eclampsia il timing del parto deve considerare l'evoluzione della patologia materna, bilanciando i rischi per il feto legati alla nascita pretermine ed i rischi per la madre nel proseguire la gravidanza, tenendo conto che in caso di disordini ipertensivi le condizioni del feto si deteriorano più rapidamente.

IUGR > 32 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

A-SORVEGLIANZA FETALE

Quando l'operatore che segue la gravidanza pone il sospetto di feto SGA, riferisce la donna al centro HUB che deve effettuare una valutazione entro 48-72 h.

La valutazione comprende:

- Anamnesi accurata: familiare, patologica e ostetrica.
- Verifica degli esami eseguiti in precedenza (con particolare attenzione alla datazione della gravidanza ed a precedenti valutazioni biometriche, che permettono di verificare la traiettoria della crescita)
- Ecografia per biometria e valutazione dell'anatomia fetale, valutazione soggettiva della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria delle arterie uterine ed ombelicali.
- Esami Infettivologici: CMV, Parvovirus , Adenovirus, Coxsackievirus, Varicella, Rosolia (se non nota).

La sorveglianza è differenziata in base alle caratteristiche della Dopplerflussimetria ombelicale.

1) CA < 5° centile con Dopplerflussimetria ombelicale normale.

Controllo ecografico con biometria fetale (ogni 2 settimane), valutazione soggettiva della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria ombelicale e CTG ogni 1-2 settimane. Se i parametri peggiorano, si intensifica la sorveglianza.

2) CA < 10° centile con Dopplerflussimetria ombelicale (PED)

Controllo ecografico con biometria fetale (ogni 2 settimane), valutazione soggettiva della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria ombelicale e CTG almeno una volta a settimana.

N.B. La valutazione della crescita fetale richiede un intervallo di almeno due settimane fra le misurazioni delle variabili biometriche. In caso siano state effettuate misurazioni biometriche ad intervalli più brevi, queste non vanno considerate per la valutazione della crescita fetale.

E' indispensabile una attenta sorveglianza delle condizioni materne sia in regime di ricovero, sia in regime ambulatoriale sempre presso Centro Hub. Tutte queste gravidanze devono essere considerate a rischio di pre-eclampsia (Appendice 2).

B- TIMING E MODALITA' DEL PARTO

In caso di AED/RED accertati (il pattern Dopplerflussimetrico deve essere confermato in almeno due controlli successivi a distanza di 12-24 ore) si procede all'espletamento del parto, anche se gli altri parametri sono normali.

Al ricovero si procede a profilassi RDS con 24 mg di betametasone (12 mg + 12 mg a distanza di 24 ore).

Il parto viene sempre espletato mediante taglio cesareo.

Nei casi di Dopplerflussimetria ombelicale normale o patologica PED, se i parametri si mantengono invariati (normale crescita fetale, normale liquido amniotico, normale CTG) il parto sarà espletato non prima delle 37 settimane, attendendo l'insorgenza spontanea del travaglio fino a 40 settimane in caso di Doppler ombelicale e uterino normali; considerando l'induzione a 38 – 39 settimane in caso di Doppler ombelicale patologico.

In travaglio è mandatoria la sorveglianza del benessere fetale mediante CTG in continuo.

In entrambe le situazioni si deve considerare l'induzione del travaglio se si verifica appiattimento della curva di crescita e/o riduzione del liquido amniotico e/o CTG sospetto. Tanto più ci si avvicina al termine tanto meno gravi saranno i segni di compromissione fetale che indicano l'espletamento del parto (ad esempio: si può indurre a 37 settimane per oligoamnios con CTG normale e curva di crescita normale, ma non si deve indurre a 34 o 35 settimane soltanto per oligoamnios).

In travaglio è mandatoria la sorveglianza del benessere fetale mediante CTG in continuo.

In caso di CTG patologico (variabilità < 5 bpm, decelerazioni ripetute) o arresto della crescita deve essere espletato il parto.

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 deve essere effettuata sempre prima delle 34+6 settimane e fino a 38 settimane + 6 giorni se si procede a TC elettivo.

In caso di pre-eclampsia il timing del parto terrà conto anche dell'evoluzione della patologia materna, bilanciando i rischi per il feto legati alla nascita pretermine ed i rischi per la madre nel proseguire la gravidanza, tenendo conto che in caso di disordini ipertensivi le condizioni del feto si deteriorano più rapidamente.

IUGR < 26 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

E' una condizione rara e richiede particolare attenzione.

Le decisioni devono essere prese valutando il singolo caso. Se l'iposviluppo è particolarmente grave deve essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza, senza rianimazione del neonato. In questi casi il counseling multidisciplinare è particolarmente importante, anche affiancato da un supporto psicologico per la donna/coppia.

Nota generale per i casi particolarmente complessi (in particolare per gli IUGR molto precoci): può essere utile una seconda opinione da parte del centro che ha maggior esperienza, nell'ottica di condividere collegialmente il percorso.

IUGR in GRAVIDANZA GEMELLARE BICORIALE BIAMNIOTICA

Non esistono linee guida che trattino in modo completo la sorveglianza fetale di tali gravidanze.

Le cause di iposviluppo fetale sono sovrapponibili a quelle riscontrabili in una gravidanza singola: anomalie cromosomiche, malformazioni, infezioni endouterine (Citomegalovirus, Adenovirus, Parvovirus, Coxsackievirus) malattie materne (vasculopatie, Preeclampsia) che possono comportare un alterato sviluppo placentare.

DEFINIZIONI

I criteri diagnostici per IUGR sono stati recentemente pubblicati dalla consensus Delphi del 2018 (7). Nel presente documento si utilizza come reperto isolato il peso stimato fetale < 5° centile anziché < 3° (Tabella 2).

Tabella 2. Definizioni IUGR nella gravidanza gemellare bicoriale biamniotica (modificata da Khalil)

IUGR Bicoriali Biamniotiche
Reperto isolato
Ultrasuoni: EFW < 5° centile
Almeno 2 di:
Ultrasuoni: EFW < 10° centile
Doppler A ombelicale: PI > 95° centile

Quando l'operatore che segue la gravidanza pone il sospetto di IUGR di un feto o di entrambi riferisce la donna al centro Hub che, posta la diagnosi di IUGR, deve mettere in atto il medesimo iter diagnostico previsto per la gravidanza singola (vedi sopra).

SORVEGLIANZA FETALE, TIMING E MODALITA' DEL PARTO

Devono essere distinte due diverse condizioni:

1) entrambi i feti sono IUGR (evenienza rara)

La sorveglianza è modulata in base alla gravità dell'IUGR e del Doppler delle arterie ombelicali, in analogia con quanto riportato per la gravidanza singola: controlli di biometria, quantità di liquido amniotico, Doppler ombelicale e CTG, intensificando la sorveglianza eventualmente in regime di ricovero o day service in caso di peggioramento delle condizioni di uno od entrambi i gemelli.

N.B. Non esistono al momento evidenze per l'utilizzo del Doppler del dotto venoso integrato alla CTG computerizzata in caso di IUGR precoce nella gravidanza gemellare.

Per questi casi è difficile dare indicazioni generalizzabili, in quanto raramente si verifica un'evoluzione dell'IUGR uguale per i due gemelli. Pertanto, il timing e le modalità del parto devono essere personalizzate.

2) uno solo dei feti è IUGR.

Nel caso di IUGR di un solo gemello e normale crescita dell'altro gemello, *fino a 32 settimane* si attua una sorveglianza ecografica (biometria, valutazione del liquido amniotico e Doppler ombelicale) mirata a confermare le condizioni di benessere del gemello normale. Non si prende in considerazione l'espletamento del parto per dare benefici al gemello IUGR in quanto questo comporterebbe un rischio troppo alto legato alla prematuranza per il gemello normosviluppato. Deve essere effettuato un counselling molto accurato per spiegare che possiamo aspettarci la morte del gemello IUGR, ma che la morte del gemello IUGR non comporta grandi rischi 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. Si ritiene ragionevole, se non vi sono complicanze, che la gravidanza prosegua fino al termine considerato per le gravidanze gemellari (37 – 38 settimane).

Quando siano raggiunte le 32 settimane ed un peso stimato del gemello normosviluppato ≥ 1500 g, la sorveglianza ed il timing del parto si basano sulle condizioni del feto IUGR, con le modalità di sorveglianza e timing del parto come descritto al punto 1).

Per quanto riguarda le modalità del parto sia per lo scenario 1) sia per lo scenario 2) si opta per un taglio cesareo nel caso di Dopplerflussimetria patologica con assenza di flusso in diastole (AED) o reverse flow (RED) o in caso di riscontro di discrepanza di crescita fetale tra i due gemelli > 25 %. Nei rimanenti casi si valuta se è possibile un parto per via vaginale e un'induzione in base alla presentazione dei due feti, al reperto ostetrico e alle condizioni cliniche dei due feti. L'espletamento del parto nelle gravidanze gemellari bicoriali biamniotiche deve comunque avvenire tra le 37- 38 settimane.

Si ricorre alla profilassi con corticosteroidi ed alla neuroprofilassi in analogia con quanto detto per le gravidanze singole.

In tutti i casi è indispensabile una attenta sorveglianza delle condizioni materne sia in regime ambulatoriale sia in regime di ricovero presso il Centro Hub.

Nota generale per i casi particolarmente complessi: può essere utile una seconda opinione da parte del centro che ha maggior esperienza, nell'ottica di condividere collegialmente il percorso.

LETTERATURA DI RIFERIMENTO

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W, "Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure", *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sept; 48(3):333-9.
2. Paladini D, Rustico M, Viora E, Giani U, Bruzzese D, Campogrande M, Martinelli P, "Fetal size charts for the Italian population. Normative curves of head, abdomen and long bones", *Prenat Diagn.* 2005 Jun;25(6):456-64.
3. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, Nosten F, Craik R, Munim S, Cheikh Ismail L, Barros FC, Lambert A, Norris S, Carvalho M, Jaffer YA, Noble JA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Victora CG, Uauy R, Bhutta Z, Kennedy S, Papageorghiou AT, "International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH – 21 Project", *Ultrasound obstet gynecol* 2017, 49: 478-486.
4. Todros T, Ronco G, Fianchino O, Rosso S, Gabrielli S, Valsecchi L, Spagnolo D, Acanfora L, Biolcati M, Segnan N, Pilu G, "Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population", *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Feb;75(2):113
5. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bannasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E, "Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation", *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):128-32.
6. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, "2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial", *Lancet*, 2015; 385; 2162-72
7. Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, Lewi L, Oepkes D, Gratacos E, Thilaganathan B, Gordijn SJ, "Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure", *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan 24.

Allegato 1.

**FOGLIO INFORMATIVO PER LA DONNA CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA
DA IUGR (RESTRIZIONE DI CRESCITA FETALE)**

Si definisce piccolo per età gestazionale (SGA) ogni feto quando la sua circonferenza addominale, misurata ecograficamente, è inferiore al 10° centile.

La crescita del feto viene valutata considerando le misure rilevate con l'ecografia, in specifico le misure che riguardano:

- la testa: il diametro biparietale (BPD) e la circonferenza cefalica (CC),
- l'addome: la circonferenza addominale (CA),
- il femore: la lunghezza del femore (LF).

Le misure rilevate sono confrontate con le tabelle delle curve di crescita, elaborate sulla base dei rilevamenti, fatti settimana per settimana di gravidanza, su un enorme numero di gravidanze. Le curve sono presentate mettendo in evidenza i percentili, cioè come cresce il 95%, il 50%, il 10%, il 5% dei feti.

I motivi per cui un feto è più piccolo dell'atteso sono molteplici (malformazioni strutturali o cromosomiche, infezioni, altro), ma le due categorie principali sono:

1. Piccoli per età gestazionale costituzionali
 2. Piccoli per età gestazionale IUGR (iposviluppo o restrizione di crescita fetale)
1. **SGA costituzionali.** Si tratta di feti la cui curva di crescita è regolare seppure i valori biometrici siano inferiori al 10° centile (e ciò deve essere anche valutato in relazione al peso ed all'altezza dei genitori, al fatto che uno od entrambi i genitori siano nati di basso peso, alla loro etnia e ad altri fattori quali il sesso del feto ed il fatto che la donna sia alla prima o ad una gravidanza successiva). I feti SGA sono 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.
 2. **IUGR.** Si tratta di feti che non hanno raggiunto il loro potenziale di crescita; la loro curva di crescita è caratterizzata da una flessione. In base all'età gestazionale al momento della diagnosi, gli IUGR vengono divisi in **precoci** (insorgenza < 32 settimane) e **tardivi** (insorgenza ≥ 32 settimane).

Le cause principali di IUGR sono di tipo:

- Vascolare con malfunzione della placenta (ipertensione cronica materna, preeclampsia, diabete materno con vasculopatia, malattie autoimmuni materne, fumo di tabacco, uso di cocaina, gravi anemie materne, nefropatie materne)
- infettivo (infezioni della madre o del feto)
- cromosomico o genetico
- malformativo
- valori biochimici alterati al test di screening (PAPP-A bassa o AFP elevata)
- età materna avanzata
- obesità materna
- precedenti gravidanze con IUGR

La diagnosi si basa sulla valutazione di:

- aspetti clinici (palpazione manuale, misura sinfisi-fondo dell'utero per valutare il suo sviluppo) o il rilievo di valori biochimici alterati al test di screening (quali PAPP-A bassa o AFP elevata)
- criteri ecografici che prendono in considerazione i valori della circonferenza addominale fetale e della dopplerflussimetria delle arterie ombelicali ed uterine

A questo punto, i controlli clinici, il monitoraggio della crescita e del benessere del feto e della salute della madre, il momento e le modalità con le quali deve avvenire il parto 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).

La gestione clinica è multidisciplinare e cioè con la stretta collaborazione tra le equipe di ostetrici, internisti (se vi sono patologie materne), neonatologi e anestesisti. Di tutte le terapie disponibili per questi casi la più efficace spesso rimane l'interruzione della gravidanza. Il progetto assistenziale ha quindi tra i principali obiettivi quello di stabilire quale sia il momento migliore per procedere all'espletamento del parto (mediante induzione del travaglio o mediante taglio cesareo a seconda del quadro clinico ostetrico e dell'età gestazionale raggiunta).

SE E' STATO DIAGNOSTICATO IUGR PRIMA DI 26 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

E' una condizione rara e richiede particolare attenzione.

Le decisioni devono essere prese valutando il singolo caso. Se l'iposviluppo è particolarmente grave deve essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza, senza rianimazione del neonato. In questi casi si effettua una valutazione multidisciplinare, anche affiancando un supporto psicologico.

SE E' STATO DIAGNOSTICATO IUGR PRIMA DI 32 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

Si attueranno:

A - SORVEGLIANZA FETALE con valutazioni che comprenderanno controlli di:

- Ecografia per valutazione della crescita e dell'anatomia fetale, della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria delle arterie uterine ed ombelicali;
- Ecocardiografia fetale;
- Esami Infettivologici: CMV, Parvovirus, Adenovirus, Coxsackievirus, Varicella, Rosolia (se non nota)
- Cardiotocografia (dalle 26 settimane)
- Proposta di amniocentesi per cariotipo (si propone prima di 22 settimane compiute di età gestazionale);
- Eventuale consulenza genetica

La sorveglianza è differenziata in base alle caratteristiche della Dopplerflussimetria ombelicale e può essere effettuata con un periodismo variabile ogni 2-3 settimane o settimanale a seconda dei parametri ecografici e delle loro modifiche.

Se la gravidanza prosegue oltre le 32 settimane si seguono le indicazioni previste per tale età gestazionale.

I controlli vengono eseguiti in regime di ricovero o di day service a seconda della situazione clinico-organizzativa.

In caso di risultati dei test non rassicuranti (arresto della crescita o riduzione della velocità di crescita, cardiocografia non rassicurante, riduzione del liquido amniotico) è indicato il ricovero con intensificazione della sorveglianza fetale.

In caso di Dopplerflussimetria ombelicale patologica è indispensabile una attenta sorveglianza delle condizioni materne sia in regime di ricovero, sia in regime ambulatoriale. Tutte queste gravidanze devono essere considerate a rischio di preeclampsia.

B – SORVEGLIANZA MATERNA con valutazioni che comprenderanno controlli di:

- Controllo pressione arteriosa, peso corpore , quantità di urine delle 24 ore.
- Controllo sintomi: dolore epigastrico, cefalea, disturbi visivi.
- Controllo esami del sangue

La frequenza dei controlli varia ed è diversa a seconda se la sorveglianza è in regime ambulatoriale o in regime di ricovero.

Al ricovero viene effettuata:

- profilassi del distress respiratorio del neonato con la somministrazione di corticosteroidi per iniezione intramuscolare alla madre
- somministrazione di magnesio solfato endovena tra la 23° e la 32° settimana di età gestazionale alla madre, se vi è un rischio imminente di parto pretermine, al fine di ridurre i rischi di danni neurologici al neonato

In caso di Dopplerflussimetria ombelicale patologica si procede all'espletamento del parto prima delle 32 settimane se altri parametri ecografici (Doppler del Dotto venoso) sono patologici o se la cardiocografia è patologica :

Il parto viene sempre espletato mediante taglio cesareo.

In caso di preeclampsia il momento in cui deve essere effettuato il parto, deve considerare l'evoluzione della patologia materna, bilanciando i rischi per il feto legati alla nascita pretermine ed i rischi per la madre nel proseguire la gravidanza, tenendo conto che in caso di disordini ipertensivi le condizioni del feto si deteriorano più rapidamente.

SE E' STATO DIAGNOSTICATO UN IUGR > 32 SETTIMANE DI ETÀ GESTAZIONALE

Si attueranno:

A-SORVEGLIANZA FETALE con valutazioni che comprenderanno controlli di:

- Ecografia per valutazione della crescita e dell'anatomia fetale, della quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria delle arterie uterine ed ombelicali;
- Esami Infettivologici: CMV, Parvovirus, Adenovirus, Coxsackievirus, Varicella, Rosolia (se non nota).
- Cardiocografia

La sorveglianza si attua con frequenza da valutare in base ai valori rilevati. Se i parametri peggiorano, si intensifica la sorveglianza.

B – SORVEGLIANZA MATERNA con valutazioni che comprenderanno controlli di:

- Controllo pressione arteriosa, peso corporeo, quantità di urine delle 24 ore.
- Controllo sintomi: dolore epigastrico, cefalea, disturbi visivi.
- Controllo esami del sangue

Al ricovero viene effettuata:

- profilassi del distress respiratorio del neonato con la somministrazione di corticosteroidi per iniezione intramuscolo sempre prima delle 34+6 settimane e fino a 38 settimane + 6 giorni se si procede a taglio cesareo elettivo.

Se i parametri della Dopplerflussimetria peggiorano, il parto viene sempre espletato mediante taglio cesareo.

Se i parametri di Dopplerflussimetria ombelicale sono normali o patologici ma con presenza di flusso in diastole e si mantengono invariati e se vi è normale crescita fetale, normale liquido amniotico, normale CTG, il parto sarà espletato non prima delle 37 settimane.

In travaglio verrà effettuata sorveglianza del benessere fetale mediante CTG in continuo.

Le modalità del parto (mediante induzione del travaglio con tentativo di parto spontaneo o mediante un taglio cesareo) sono scelte di volta in volta in base allo specifico caso clinico, allo scopo di ridurre i rischi sia per la madre sia per il feto.

In tutti i casi è normale che il progetto assistenziale possa subire una modifica improvvisa in base alla variazione in senso sfavorevole di uno o più parametri materni e/o fetali.

SE E' STATO DIAGNOSTICATO UN IUGR IN GRAVIDANZA GEMELLARE BICORIALE BIAMNIOTICA

Le cause di iposviluppo fetale sono sovrapponibili a quelle riscontrabili in una gravidanza singola: anomalie cromosomiche, malformazioni, infezioni endouterine (Citomegalovirus, Adenovirus, Parvovirus, Coxsackievirus) malattie materne (vasculopatie, preeclampsia) che possono comportare un alterato sviluppo placentare.

Devono essere distinte due diverse condizioni:

1) entrambi i feti sono IUGR (evenienza rara)

La sorveglianza è modulata in base alla gravità dell'IUGR e della Dopplerflussimetria delle arterie ombelicali:

- Ecografia per controlli di biometria, quantità di liquido amniotico, Doppler ombelicale
- CTG (dalle 26 settimane di età gestazionale)

intensificando la sorveglianza eventualmente in regime di ricovero o day service, in caso di peggioramento delle condizioni di uno od entrambi i gemelli.

Per questi casi è difficile dare indicazioni generalizzabili, in quanto raramente si verifica un'evoluzione dell'IUGR uguale per i due gemelli. Pertanto, la decisione su quando e come pianificare il parto deve essere personalizzata.

2) uno solo dei feti è IUGR con normale crescita dell'altro gemello.

Prima delle 32 settimane di età gestazionale si attua:

- Ecografia per valutazione della biometria di entrambi i feti, valutazione del liquido amniotico e Dopplerflussimetria ombelicale, mirata a confermare le condizioni di benessere del gemello normale.

Non si prende in considerazione l'espletamento del parto per dare benefici al gemello IUGR in quanto questo comporterebbe un rischio troppo alto legato alla prematuranza per il gemello normosviluppato. Possiamo aspettarci la morte del gemello IUGR, ma questo fatto non comporta grandi rischi per il gemello normosviluppato.

In caso di morte in utero di un gemello non vi sono dati che indichino quale debba essere il momento in cui debba avvenire il parto. Si ritiene ragionevole, se non vi sono complicanze, che la gravidanza possa proseguire fino al termine considerato per le gravidanze gemellari (37 – 38 settimane).

Dalle 32 settimane di età gestazionale ed un peso stimato del gemello normosviluppato >1500 g. si attua:

- Ecografia per controlli di biometria, quantità di liquido amniotico, Dopplerflussimetria ombelicale
- CTG

La decisione su quando e come pianificare il parto deve essere personalizzata, basandosi sulle condizioni del feto IUGR.

Per quanto riguarda le modalità del parto si opta per un taglio cesareo o si valuta se è possibile un parto per via vaginale e un'induzione in base alla Dopplerflussimetria, alla presentazione dei due feti, al reperto ostetrico e alle condizioni cliniche dei due feti. L'espletamento del parto nelle gravidanze gemellari bicoriali biamniotiche deve comunque avvenire tra le 37- 38 settimane.

Si ricorre alla profilassi con corticosteroidi ed alla neuroprofilassi in analogia con quanto detto per le gravidanze singole.

Ritengo queste informazioni sufficienti e complete e dichiaro di aver pienamente compreso le informazioni che mi sono stata date

Data

Firma della donna