



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

# ***IUGR***

## ***Caso clinico e management***

***Dott.ssa T Fanelli***

# CASO CLINICO

Sig. D.M. L.      46 aa

PARA 0000

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

22<sup>^</sup> + 1 s.g.

## DIAGNOSI d'INGRESSO:

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

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

# ANAMNESI OSTETRICA

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



**EMODINAMICA FETALE: AEDF in UA**

**MCA e DV nella NORMA**

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

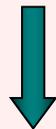
**NOTCH A. UTERINA DX**

*... qualche precisazione ...*

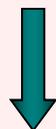
➤ Riscontro di PAO superiore alla norma a 18<sup>^</sup> s.g.

➔ *IPT PRE - GESTAZIONALE*

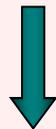
Impostata tp con Adalat AR 1x3 + Aldomet 500 mgx2



**SCARSO CONTROLLO VALORI PRESSORI**



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



**NORMALIZZAZIONE PAO**





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

→ **DISTIROIDISMO**  
**NON APPROFONDITO**



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

*IPT 2aria???*

*DANNO d'ORGANO*

**MONITORAGGIO MATERNO**

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

***DIABETE GESTAZIONALE trattato con DIETA***

# MONITORAGGIO FETALE

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



16.07.09 (22<sup>+</sup>+6): CA come 19 s.g.

EFW 260 g

PI UA 1.78 (75° pc)

AA Uterine RI Medio 0.71 +  
NOTCH BILATERALE

LA reg



07.08.09 (26<sup>^</sup>): CA < 3° pc

EFW 319 g

UA AEDF

MCA con VASODILATAZIONE

DV nella norma

AA Uterine RI > 95° pc + NOTCH BILAT

OLIGOIDRAMNIOS





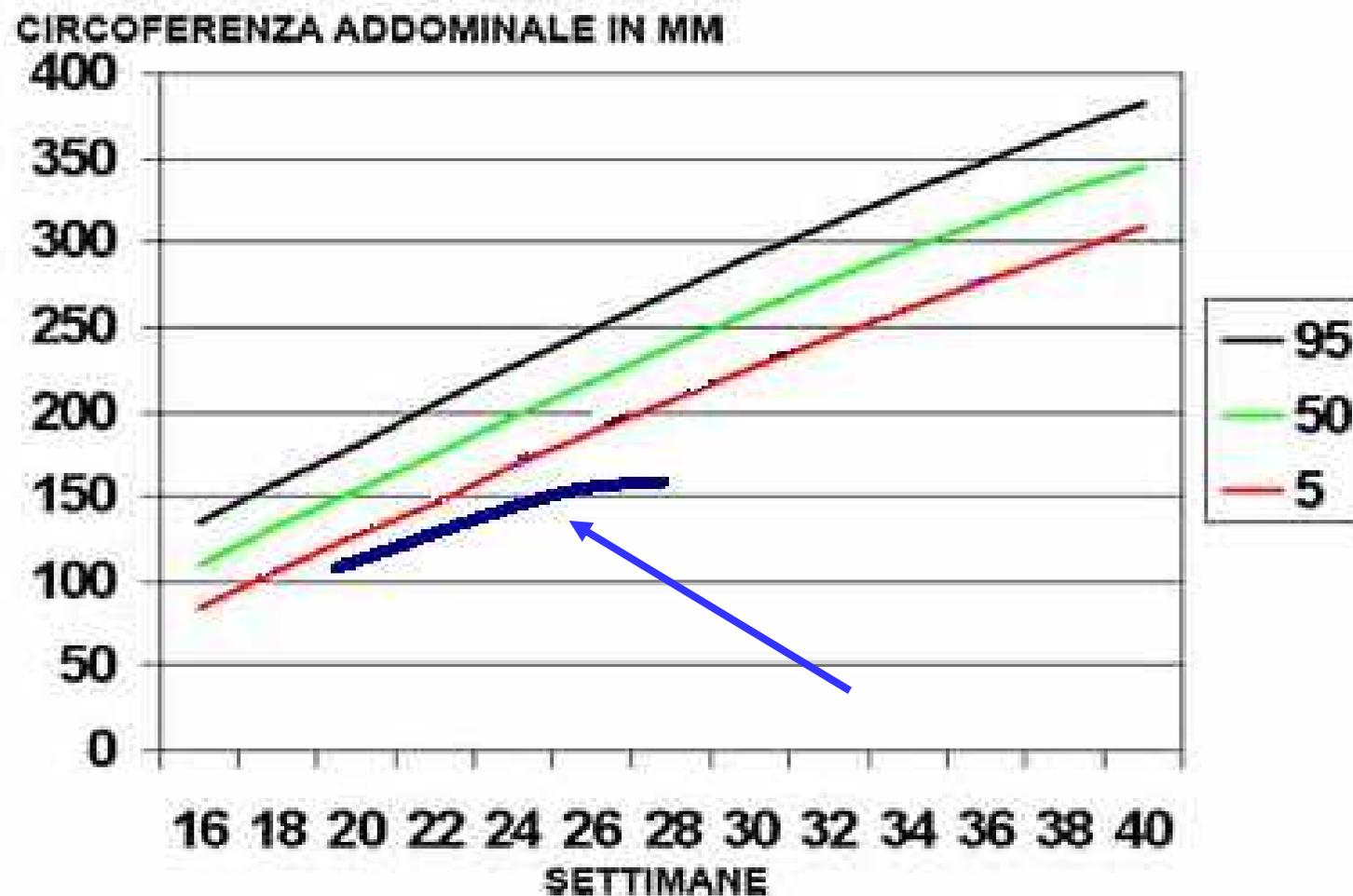
19.08.09 (27<sup>+</sup>5): CA al 1° pc

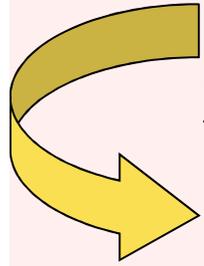
EFW 363 g

UA ARED, MCA VASODILATAZIONE

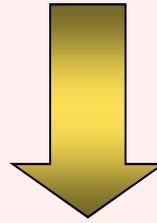
DV INVERSIONE ONDA A (assenza fase diastolica)

ANIDRAMNIOS





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



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

Nascita di neonato vivo, sesso M

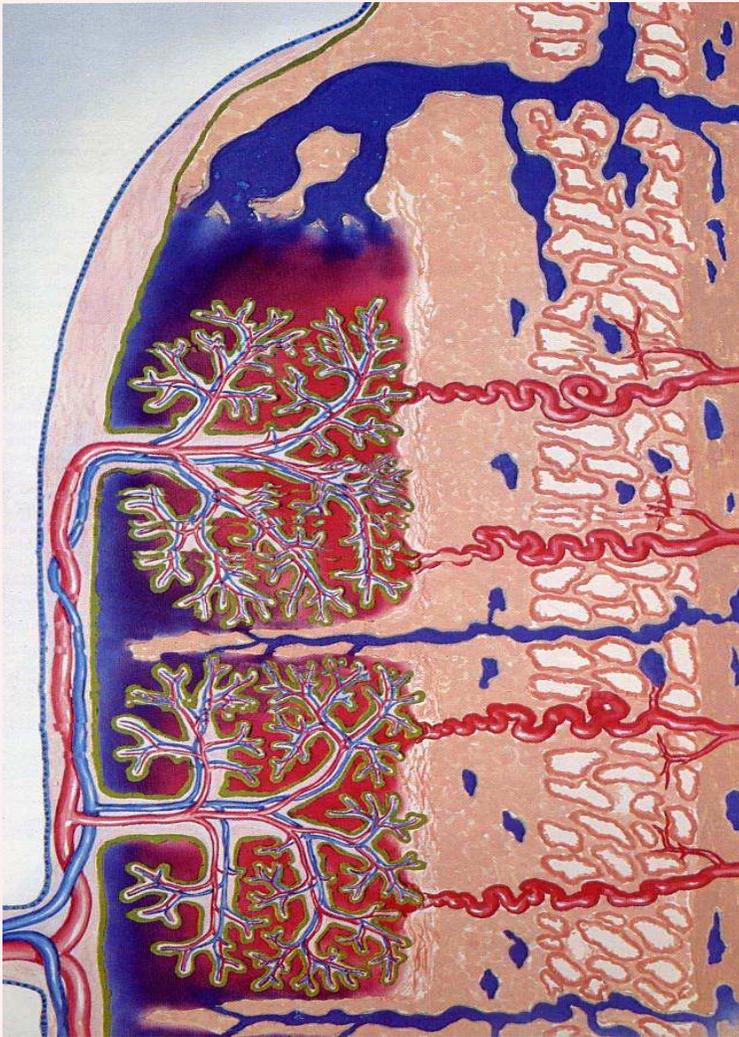
Peso alla nascita: 370 g

*APGAR 1 min: 1*

*APGAR 5 min: 1*

Morte dopo 6 ore

## ES ISTOLOGICO PLACENTA/MEMBRANE



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

# CRESCITA FETALE

*Aumento progressivo misure antropometriche*

*DIMENSIONALE* → ≠ *SVILUPPO*

PROCESSO CONTINUO → 3 FASI

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



Dipende da 4 *VARIABILI*



*COSTANTE EQUILIBRIO*  
*RECIPROCO*

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

# *FATTORI DETERMINANTI LA CRESCITA FETALE E IL PESO ALLA NASCITA*

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



INTRA  
UTERINE  
GROWTH  
RESTRICTION



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

# DEFINIZIONE CLINICA

Valutazione segni di malnutrizione e deperimento fetale

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

*peso in gr x 100/lunghezza<sup>3</sup>*



## LIMITI

parametri valutabili solo nel neonato  
scarsa riproducibilità

## DEFINIZIONE DINAMICA

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

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

## DEFINIZIONE STATISTICA

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



***MAGGIORE PRATICITA'***

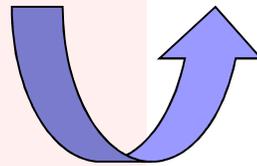
## ... due importanti questioni

### 1. CURVE DI CRESCITA FETALE

Importante utilizzare CURVE CONVALIDATE sulla POPOLAZIONE in ESAME



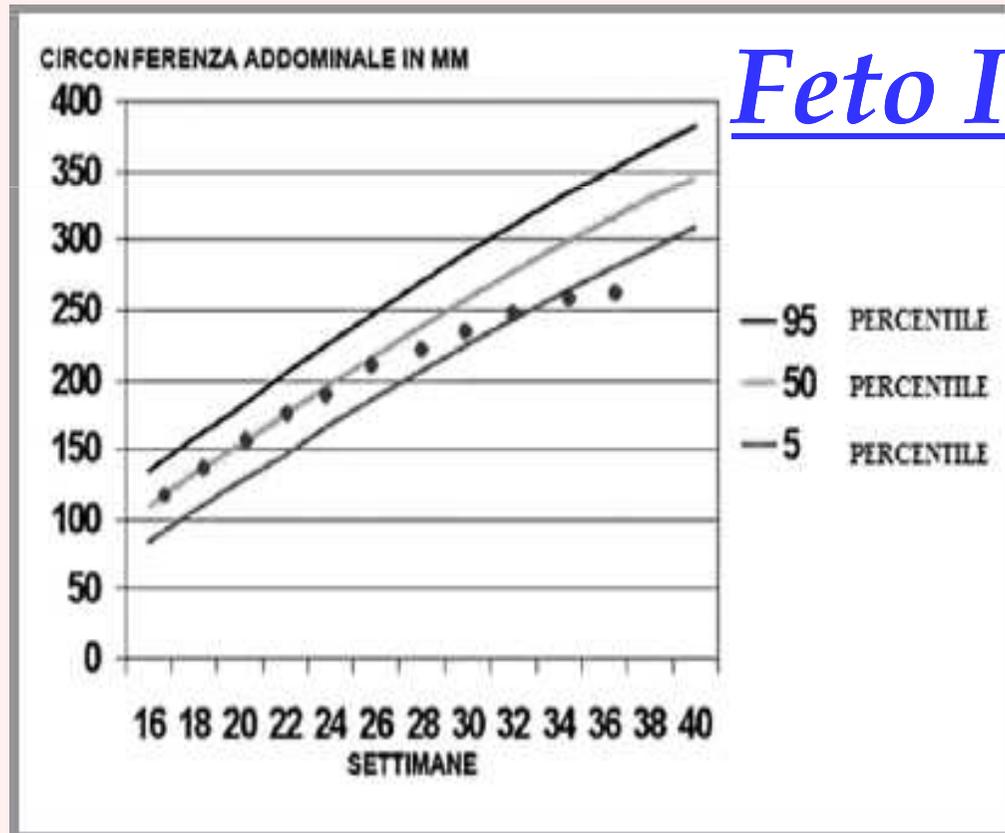
CORREZIONI in base ai FATTORI FISIOLÓGICI che ne MODIFICANO l'ANDAMENTO



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

## 2. IUGR vs SGA

*2 differenti entità* NOSOLOGICHE  
EZIOPATOGENETICHE  
CLINICHE (  OUTCOME NEONATALE)

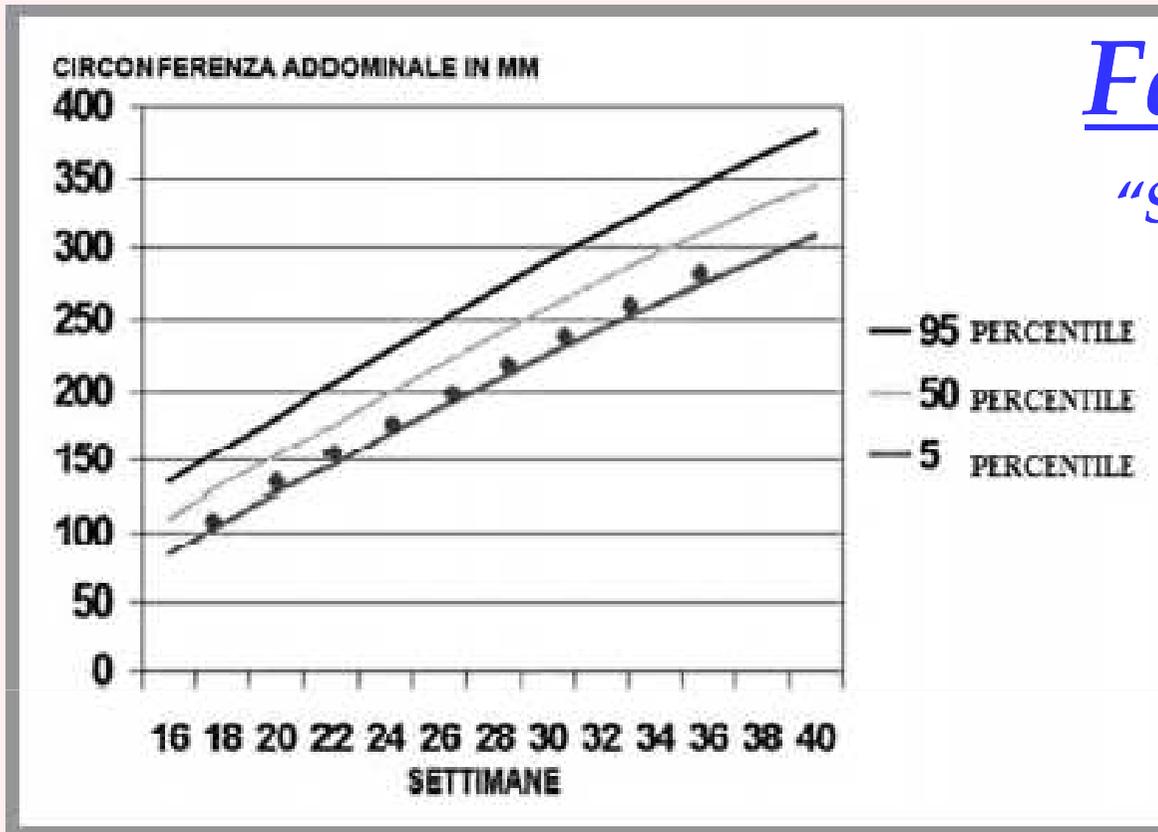


### Feto IUGR

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

# Feto SGA

*"Small for Gestational Age"*



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

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

➔ *70-80% feti di basso peso*

➔ *Feti in completo benessere*

➔ *No alterazioni Doppler-flussimetriche*

*Riassumendo....*

**FETO SGA**



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

**FETO IUGR**



Feto che ha perso il proprio potenziale di crescita

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

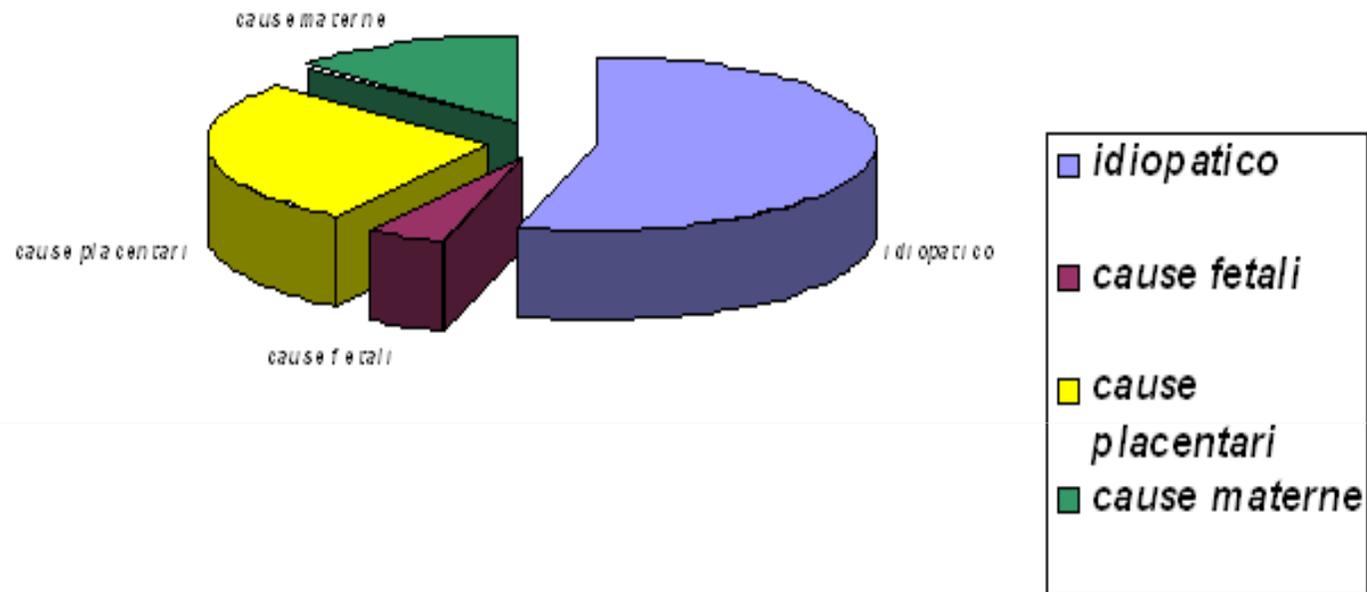
**Attenzione!**



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

*(Bamberg C, Sem Fet Neon Med 2004)*

# EZIOLOGIA



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

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

## CAUSE FETALI (5-15%)

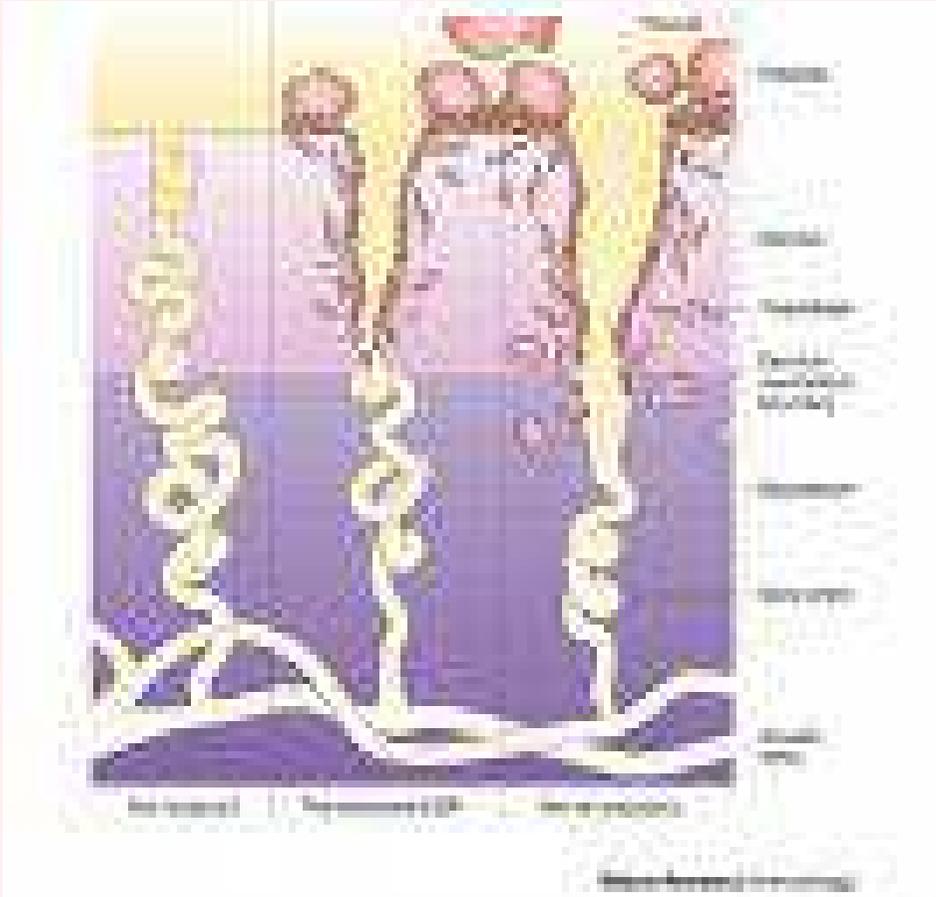
- Anomalie Cromosomiche (2-10%):  
trisomie 13, 18, 21; monosomie (45 X0);  
disomia uniparentale; mosaicismi
- Malformazioni congenite
- Gestazione multipla: gemelli monocoriali, feto con malformazione, sindrome da trasfusione feto-fetale  
gemelli discordanti
- Infezioni intrauterine: CMV, Malaria,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



## CAUSE MATERNE (25-30%)

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

## CAUSE PLACENTARI (20-40%)



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

## FATTORI AMBIENTALI

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

# FISIOPATOLOGIA

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





## MECCANISMI di COMPENSO

- ↓ attività fetale
- ↓ o arresto crescita fetale
- ↑ gluconeogenesi epatica
- Policitemia
- ↓ estrazione O<sub>2</sub> dal sangue venoso
- ↓ consumo O<sub>2</sub>

*METABOLISMO ANAEROBIO*



*IPOSSIA e ACIDOSI*

### BRAIN SPARING EFFECT

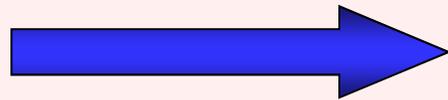
*Ridistribuzione output cardiaco*



*VASOCOSTRIZIONE SELETTIVA TERRITORI TRIBUTARI A<sub>o</sub> DISCENDENTE (td, reni, milza, pancreas, app muscoloscheletrico)*



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



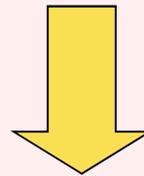
## MECCANISMI di SCOMPENSO

**ISCHEMIA MIOCARDICA**

**acidosi**

(deprime contrattilità miocardica)

**sovraccarico Vdx**



↓ gittata cardiaca e riempimento ventricolare

↑ FCF

↑ PVC

↑ PULSATILITA' VV SOTTODIAFRAMMATICHE

# DIAGNOSI

- **ACCURATA ANAMNESI + FATTORI di RISCHIO**

- **EO GENERALE + OSTETRICO**

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

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



## 1. DATAZIONE GRAVIDANZA

→ I trimestre **CRL**

IC 97%, errore ≠ 5 gg tra 6-11 s.g.

II trimestre **DPB**

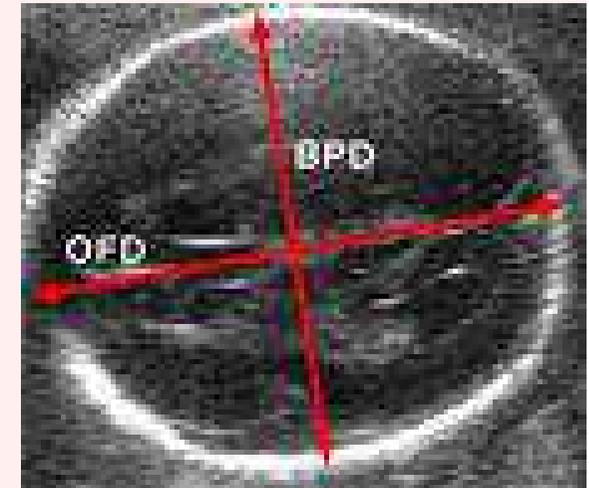
**HC**

**FL**

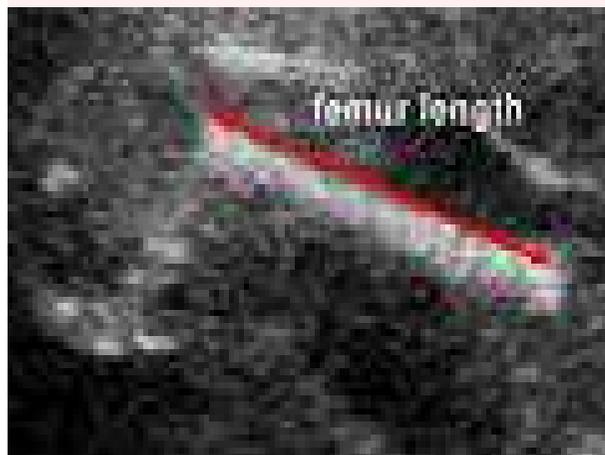
*Miller J, Sem perinat 2008*

## 2. BIOMETRIA e STIMA PESO FETALE

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



→ **PARAMETRI EPOCA GESTAZIONALE  
DIPENDENTI**



**Diverse formule di calcolo**  
*Hadlock, Shepard*

**LIMITI**  
**OPERATORE DIPENDENZA!!**



# MONITORAGGIO e MANAGEMENT

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

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

In relazione ai risultati ecografici e alla storia ostetrica materna

→ **ULTERIORI INDAGINI**

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

## *-Biometria e EFW*

ogni 2 settimane

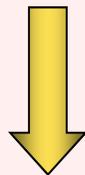
*-Doppler Flussimetria* UA  
MCA  
DV  
AA Uterine

*-Valutazione LA (AFI o MPV)*

*- Profilo Biofisico (BPS)*

*-NST*

*- Stress Test (CST)*



***PROGRAMMAZIONE TIMING  
PARTO***

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



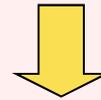
# FLUSSIMETRIA DOPPLER

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



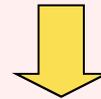
- Evidenza modificazioni circolazione fetale e distretto materno

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

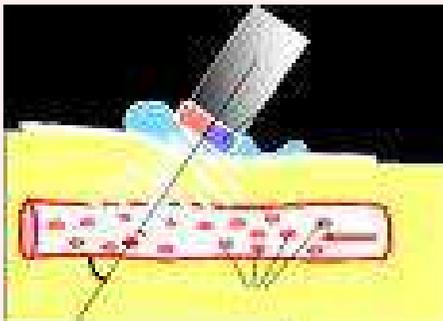


**BASSA RESISTENZA + ALTO FLUSSO**

**CONDIZIONI PATOLOGICHE**



**BRAIN SPARING EFFECT**



# ARTERIA OMBELICALE (UA)

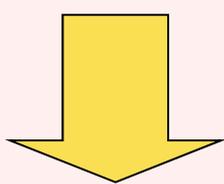
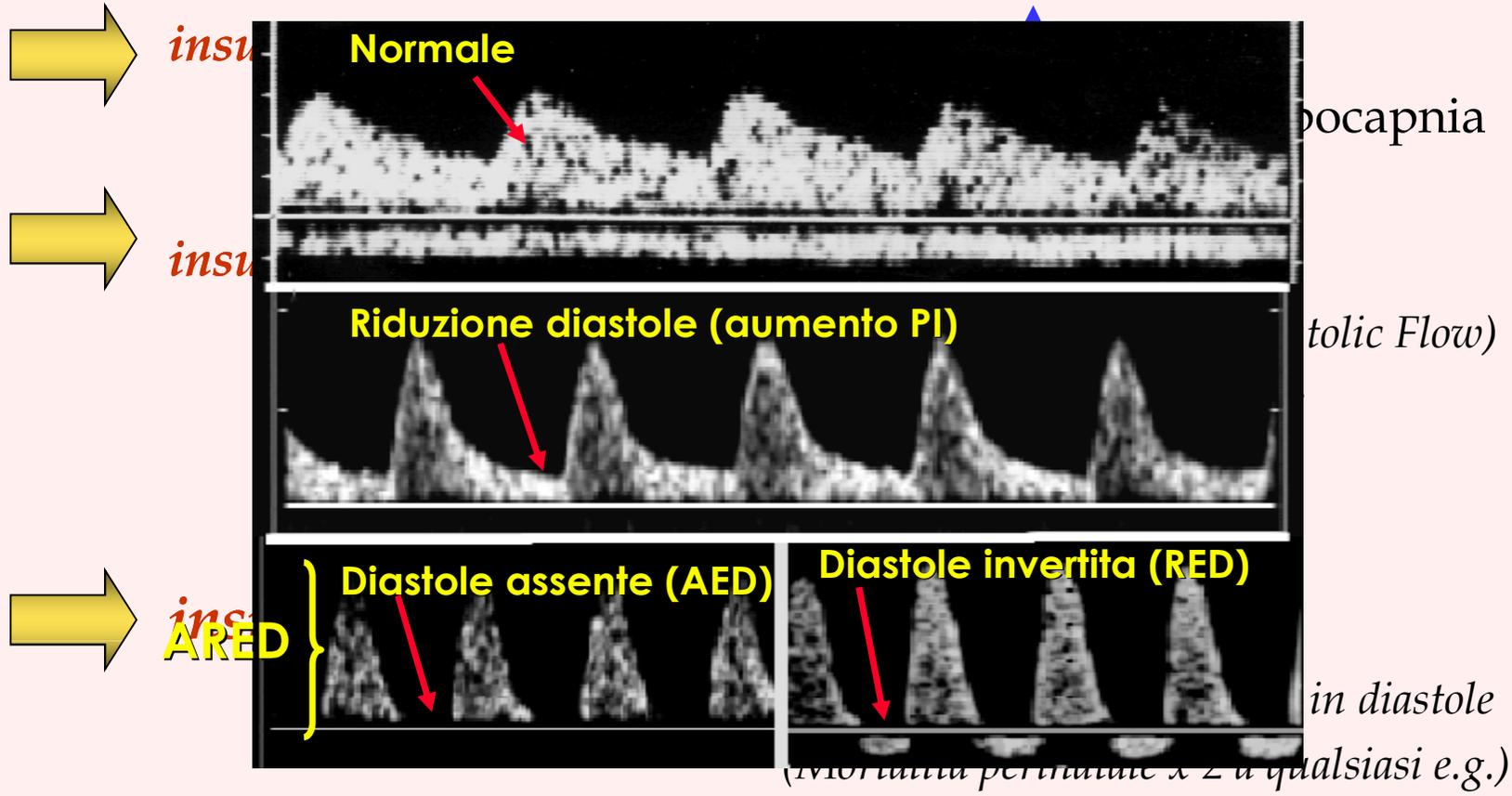
- **Identifica FETI a RISCHIO di IPOSSIA**
- Il FLUSSO DIASTOLICO in UA è correlato allo sviluppo di un *ADEGUATO e NORMALE FENOMENO di PLACENTAZIONE sul VERSANTE FETALE*
- INDICI di FLUSSIMETRIA in UA → **RESISTENZE a livello PLACENTARE**

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

## INDICI VELOCIMETRIA

*(angolo insonazione vicino a 0°)*

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



pH < 7.10  
grave deficit di basi

**SOFFERENZA FETALE CRONICA**

**↑ MORTALITA' PERINATALE**

**↓ PEGGIORAMENTO OUTCOME NEONATALE**

# ARTERIA CEREBRALE MEDIA (MCA)

IPOSSIA CRONICA



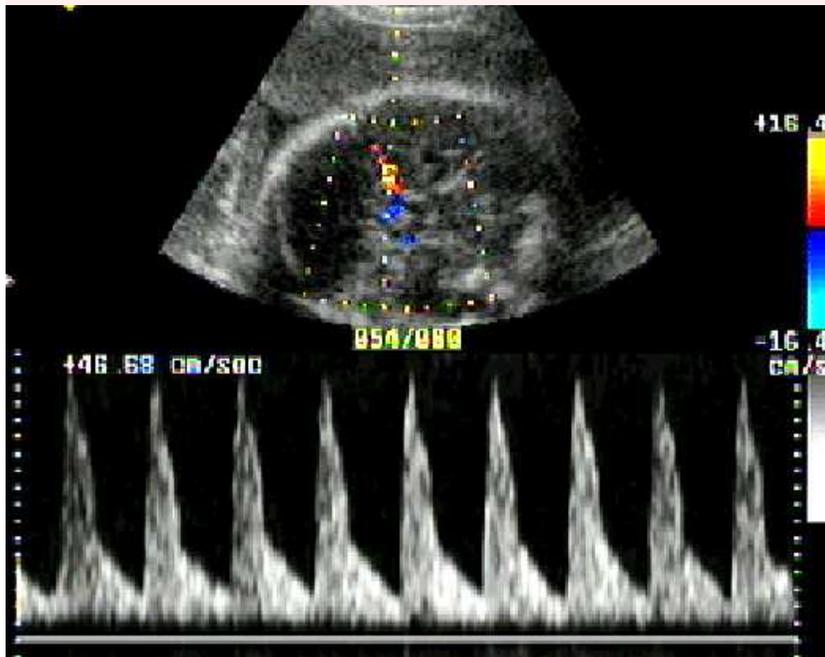
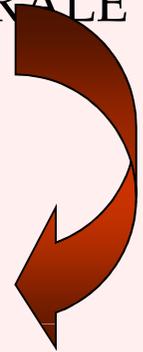
REIDRISTIBUZIONE FLUSSO

Vasocostrizione distretto splancnico (↑ PI UA)

VASODILATAZIONE CEREBRALE



**PI MCA** (*max pO<sub>2</sub> < 2DS*)  
FENOMENO di COMPENSO



GRADI ESTREMI



PI a VALORI NORMALI

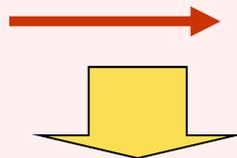
ALTERAZIONE FLUSSO UA

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

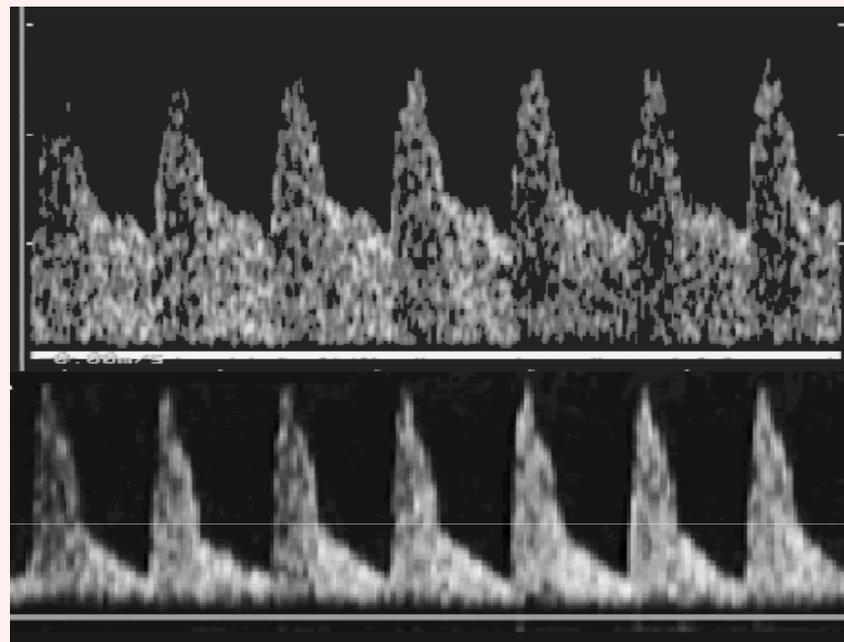
## *MCA-PSV (Picco Velocità Sistolica)*

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

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



**VALUTAZIONE COMBINATA**

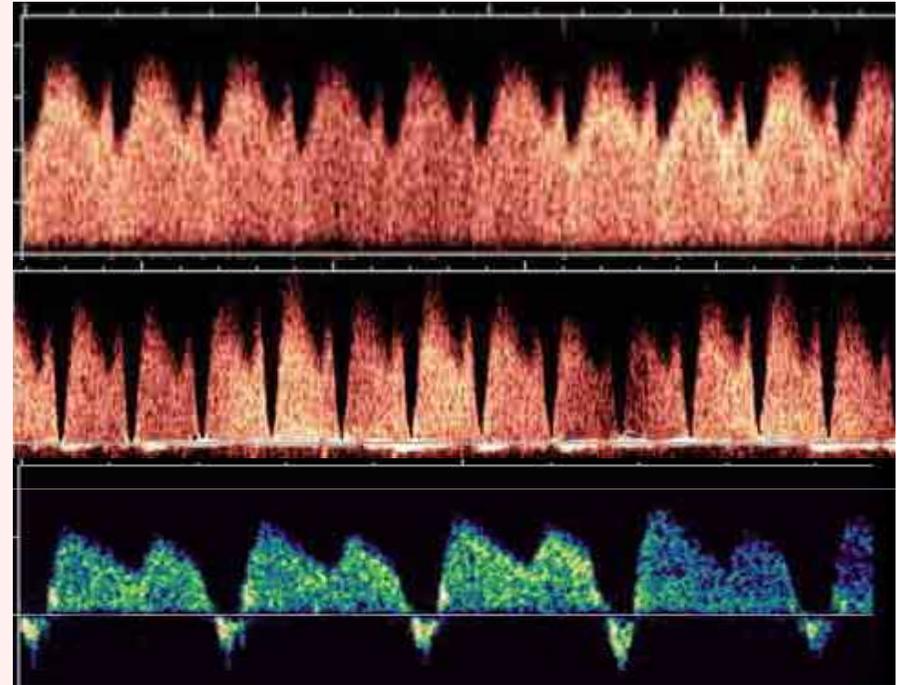


*Middle cerebral artery peak systolic velocity:  
a new Doppler parameter in the assessment of growth restricted fetuses.  
Mari G; Ultrasound Obstet Gynecol 2007*

**CONDIZIONE MENO GRAVE**

## *DOTTO VENOSO (DV)*

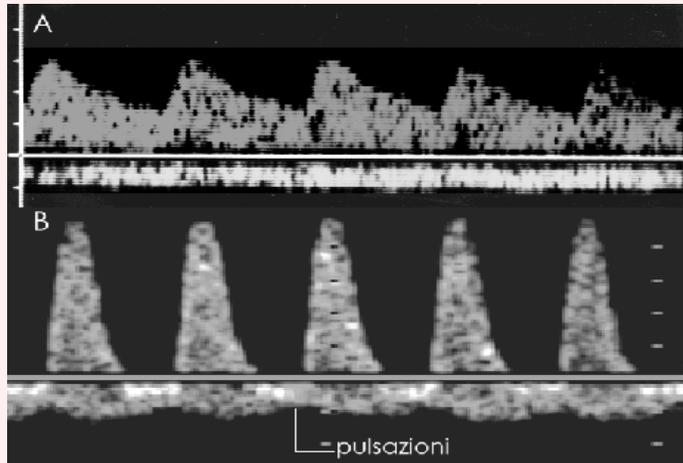
- Consente MONITORAGGIO EVOLUZIONE SOFFERENZA FETALE
- IDENTIFICAZIONE + ACCURATA ESITI PERINATALI SFAVOREVOLI
- Unico parametro significativo che correla con la mortalità perinatale e l'Apgar score a 5 minuti



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

↑ se ↓ FLUSSO in corrispondenza  
CONTRAZIONE ATRIALE

# VENA OMBELICALE



**NORMALE**



**flusso continuo**

**GRAVE IUGR:**



Presenza

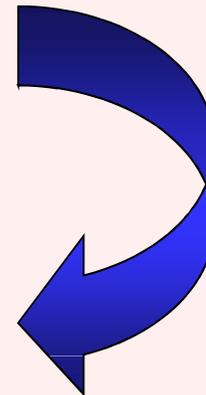
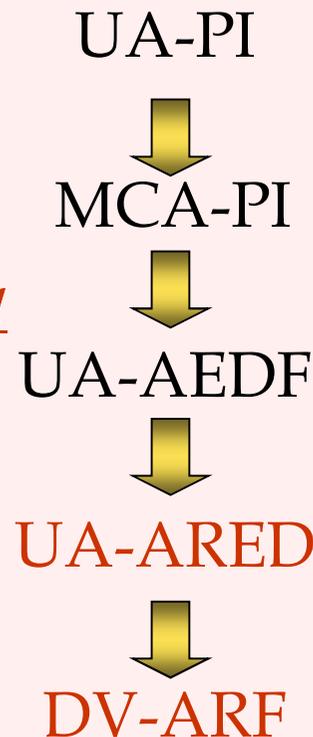
**PULSAZIONI**

# EVOLUZIONE ALTERAZIONI

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

*Passaggio lento e graduale*

*3 volte + veloce se IPT materna!*

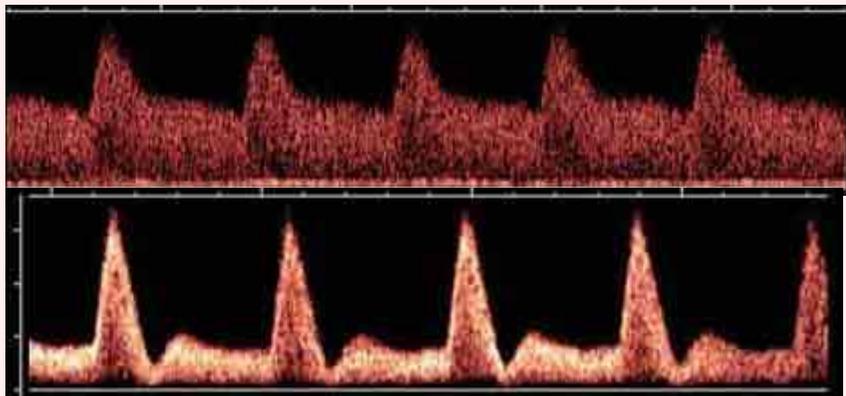


*Progression of Doppler abnormalities  
In IUGR  
Turan O, Baschat AA et al,  
Ultrasound Obstet Gynecol 2008*

*DV-ARF precede di 5-3 gg alterazioni FCF*

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

# ARTERIE UTERINE



## *Sistema vascolare a BASSARESISTENZA*

### PARAMETRI

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

• 46% PREDITTIVO

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

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

## VALUTAZIONE LA



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

## 30% OLIGOIDRAMNIOS

OLIGURIA



*Ipoperfusione renale da centralizzazione del circolo*

*severità ipossiemia*

# PROFILO BIOFISICO

## • **NST (Non Stress Test)**

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

## • **Movimenti Respiratori Fetali (MRF)**

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

## • **Movimenti Somatici Fetali**

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

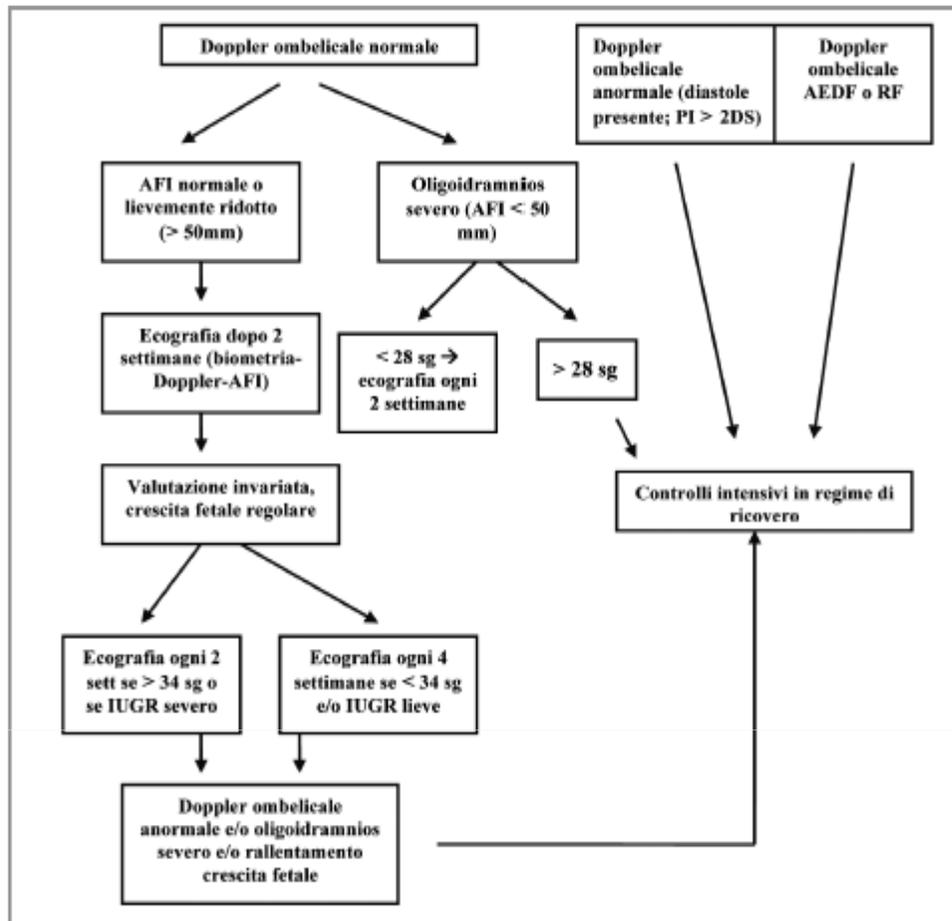
## • **Tono Fetale**

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

## • **Volume di Liquido Amniotico**

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

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



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

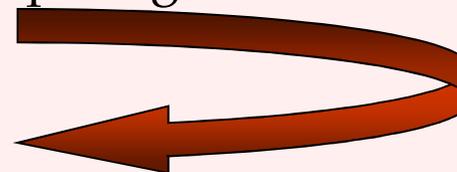
## **GOLD STANDARD**

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

• *Corretto management* in considerazione dell'epoca gestazionale

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

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



## *Casi GRAVI*

PI UA > 95° pc

AFI < 5



OSPEDALIZZAZIONE

## *Casi NON PREOCCUPANTI*

UA normale

AFI ≥ 5



CONTROLLO  
AMBULATORIALE



• Ripetizione biometria ogni 2 settimane

• AFI+ Flussi e PBS

gravi 2 volte/sett  
non gravi 1 volta/sett

• NST

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

> 34 s.g.

CTG (X1)  
alterato/non rassicurante

AFI < 5 (X3)

ARED (X3)



BIOMETRIA (>15gg)

DIASTOLE  
PRESENTE

ARED

PARTO

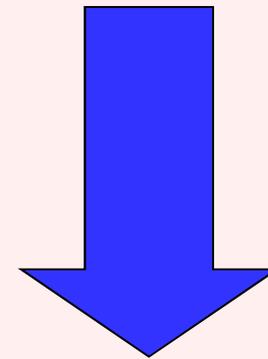
< 34 s.g.

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

*Predicting perinatal mortality in  
preterm intrauterine growth restriction.*

*Scifres CM et al, Am J Perinatol 2009*

INDUZIONE  
MATURITA'  
POLMONARE



PARTO

# OUTCOME

**A BREVE TERMINE**



**A LUNGO TERMINE**



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



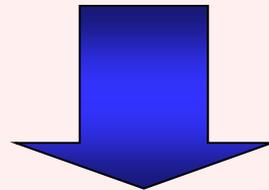
Difficoltà di apprendimento  
Problemi comportamentali in  
epoca scolare  
Insulino resistenza  
Ipertensione, stroke,  
ipercolesterolemia nell'età  
adulta

*(Barker DJ, Clin Ob Gyn 1997)*

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

Baschat AA et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 2009

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



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

*Sensibilità 92%*  
*Specificità 83%*