



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

# **TESI DI SPECIALIZZAZIONE: STUDIO DI CRESCITA FETALE IN GRAVIDANZE COMPLICATE DA PATOLOGIE MATERNE**

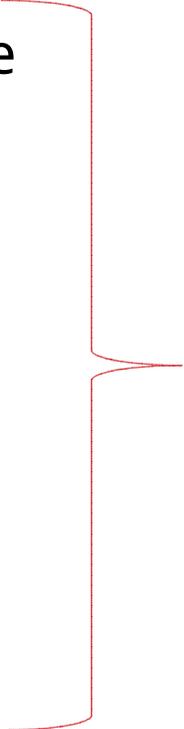
Relatore: *Dr. Erich Cosmi*

Correlatore: *Dr. Christoph Lees*

Specializzanda: *D.ssa Anna Vitulo*

# La crescita fetale dipende da quattro variabili:

- Potenziali di crescita geneticamente determinati che risentono di caratteristiche materne e paterne
- Fattori materni
- Fattori placentari
- Fattori estrinseci



Costante equilibrio

# Fattori determinanti la crescita e il peso alla nascita:

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



# Tre fasi di accrescimento endouterino:



FETAL DEVELOPMENT



**FASE INIZIALE**  
prevalentemente strutturale  
(staturale e scheletrica)

Predominano  
gli elementi  
materni,  
embrionali e  
quindi fetali

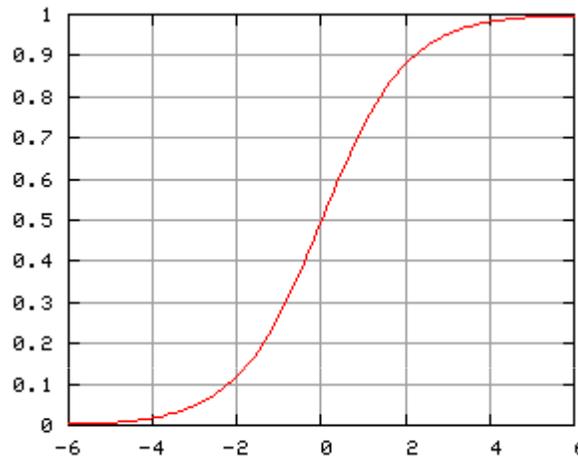


**FASE INTERMEDIA**



**FASE TERMINALE**  
crescita ponderale

# Incremento del peso presenta un andamento sigmoidale

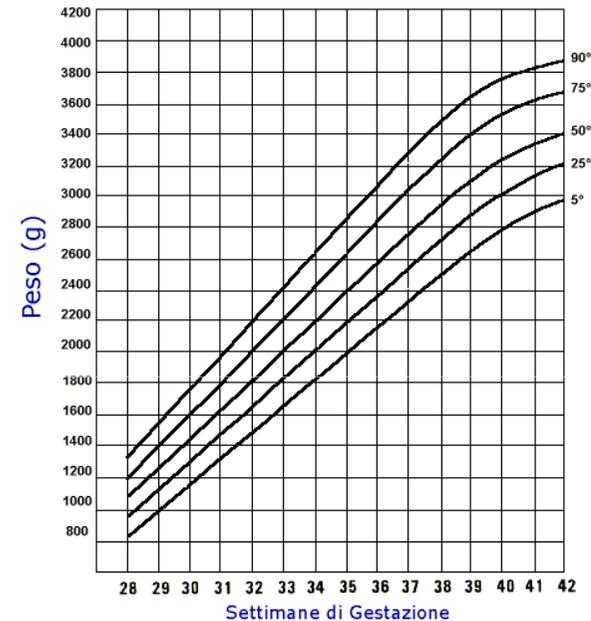


- ❖ CRESCITA LENTA fino alla 16<sup>^</sup> settimana (10 g/settimana)
- ❖ CRESCITA ACCELERATA fino alla 27<sup>^</sup> settimana (85 g/settimana)
- ❖ CRESCITA MASSIMA fino alla 36<sup>^</sup> settimana (200 g/settimana)
- ❖ CRESCITA DECELERATA fino al parto (70 g/settimana)

# Valutazione precisa della crescita fetale si ricava:

DIAMETRO BIPARIETALE  
CIRCONFERENZA CRANICA  
CIRCONFERENZA ADDOMINALE  
LUNGHEZZA FEMORE

↓  
EQUAZIONI DI REGRESSIONE



STIMA PESO FETALE

**Un peso fetale sopra o sotto l'intervallo di normalità è un fattore di rischio per un outcome avverso della gravidanza.**

# Scopo dello studio:

- Valutare il trend di accrescimento fetale in gravidanze complicate da patologie preesistenti alla gravidanza:
  - ❖ Lupus eritematoso sistemico
  - ❖ Ipertensione arteriosa cronica
  - ❖ Malattie renali croniche
  - ❖ Diabete Mellito (1-2)
  - ❖ Patologie tiroidee
- Differenze tra le curve di crescita nelle diverse patologie prese in esame.

**LES** aumentato rischio di aborto  
Morte, **IUGR**, prematurità

*Petri M., Lupus 2004.*

**IPERTENSIONE**  
aumentato di rischio  
di **IUGR** (20%), parto  
pretermine,  
Mortalità e morbidità  
perinatale

*Seely EW, N Engl J Med 2011;*

**DIABETE MELLITO**  
Aumentato rischio  
di aborti,  
malformazioni  
Congenite,  
**Macrosomia**

*Persson M, et al Diabetes Care 2009.*

**Crescita fetale**

**IPERTIROIDISMO**

aumentato Rischio di **basso peso alla nascita** (8v superiore)  
prematurità,  
morte neonatale,  
malformazioni congenite,  
ipertiroidismo fetale

*Earl R, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.*

**IPOTIROIDISMO**

**Basso peso alla nascita,**  
prematurità

*Reid SM, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.*

**PATOLOGIE RENALI**  
aumentato rischio di **IUGR**  
(13-37%)  
e prematurità

*Fischer MJ. Adv Chronic Kidney Dis. 2007.*

# Materiali e metodi

Rosie Maternity Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, NHS, UK

Gennaio 2002 e Dicembre 2011

Popolazione studiata 384 gravide:

- ❖ n° 22: Lupus eritematoso sistemico (1/5000 gravide)
- ❖ n°92: Ipertensione arteriosa cronica (5% gravidanze)
- ❖ n° 23: Malattie renali croniche (3% della popolazione femminile)
- ❖ n°128: Diabete Mellito (1-2) (prevalenza 1,82%)
- ❖ n°22: Ipertiroidismo (1-2/1000)
- ❖ n°97: Ipotiroidismo (0,3-0,5% franco; subclinico 3-5%)

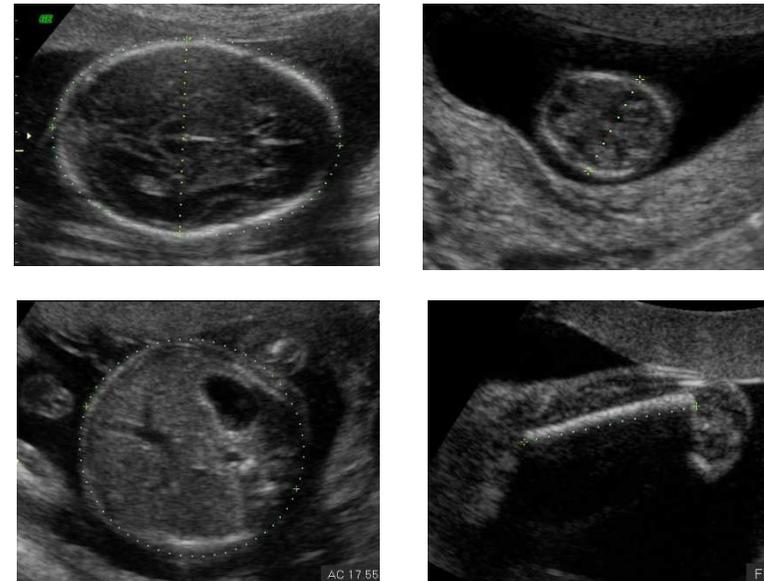


### Criteri d'inclusione:

- ❖ Gravidanza singola
- ❖ Diagnosi prima della gravidanza di una patologia tra quelle studiate

### Per ogni paziente è stato raccolto:

- ❖ Età
- ❖ Parità
- ❖ Etnia
- ❖ Parametri biometrici ecografici
- ❖ Tipologia di parto
- ❖ Dati al parto



### Per ogni ecografia:

- Circonferenza cranica
- Diametro biparietale
- Circonferenza Addominale
- Lunghezza femore

# Functional linear discriminant analysis (FLDA)

- Recentemente utilizzata per analisi statistica di raccolte dati longitudinali biomedici

- 3 studi in letteratura che utilizzano FLDA

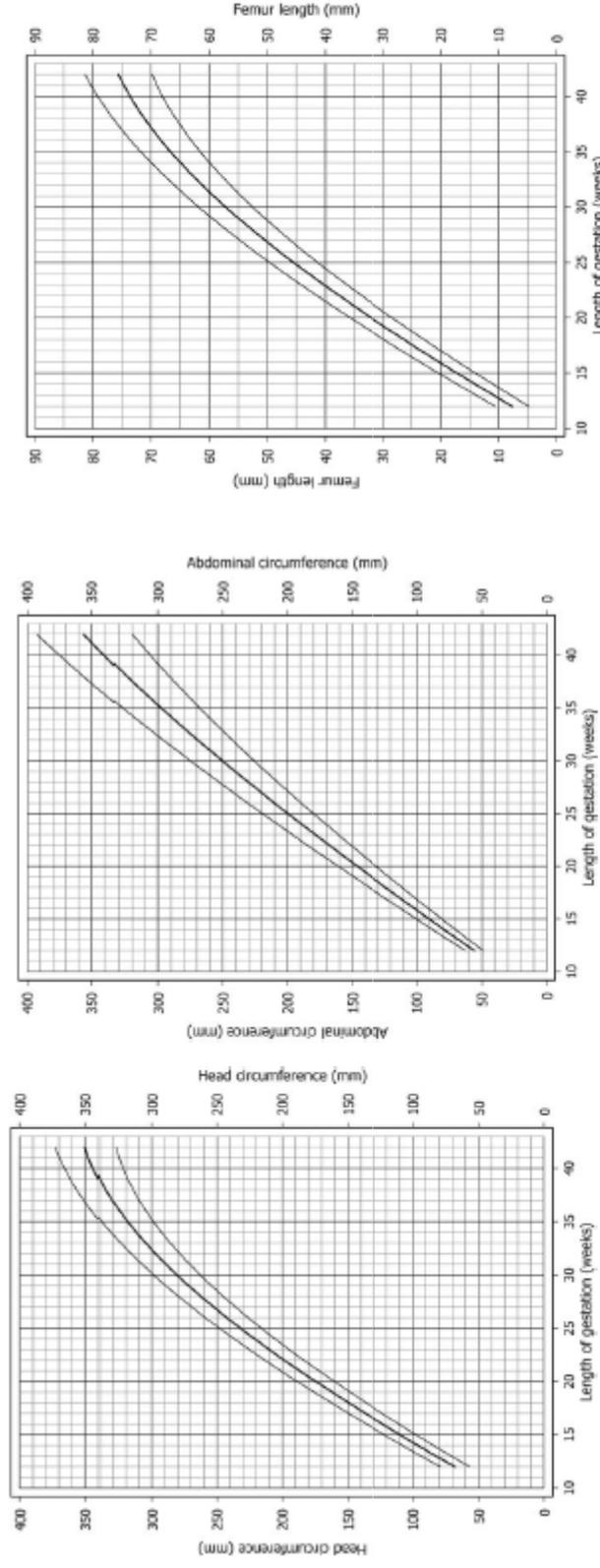
*Bottomley C, et al. Functional linear discriminant analysis: a new longitudinal approach to the assessment of embryonic growth. Human Reproduction 2009;24:278-283.*

*Habayeb O, et al. The relationship between first trimester fetal growth, pregnancy-associated plasma protein A levels and birthweight. Prenat Diagn. 2010;30(9):873-8.*

*Hussain U, et al. Umbilical artery PI and fetal abdominal circumference in isolated gastroschisis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38(5):538-42*

- Utile nel momento in cui si osservano frammenti di curva ricavate attraverso misurazioni seriate durante la gravidanza, ad epoche gestazionali diverse, nelle diverse pazienti

# Chitty charts 1994-97



## Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice

Pam Loughna<sup>1</sup>, Lyni Chitty<sup>2</sup>, Tony Evans<sup>3</sup> & Trish Chudleigh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Academic Division of Obstetrics and Gynaecology, Nottingham University Hospitals NHS Trust, <sup>2</sup>Genetics and Fetal Medicine, Institute of Child Health and University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, <sup>3</sup>Medical Physics, University of Leeds, Leeds and

<sup>4</sup>The Rosie Hospital, Cambridge, UK

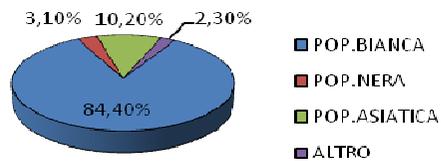
# Risultati

	DIABETE	IPERTENSIONE	IPERTIROIDISMO	IPOTIROIDISMO	PAT. RENALI	LUPUS
N° casi	128	92	22	97	23	22
ETA' (anni)	31± 5,2	33,2 ± 5.3	31.7±6	32.5±4.8	30.8±6	31.9±6.2
S.G. AL PARTO	37±1,9	38 ±2.7	39.1±1.5	39±1.7	37±3.6	38±1.8
PARTO: Taglio cesareo	60,1% (77)	57.6% (53)	18.2% (4)	39.2% (38)	52.2% (12)	13.6% (3)
Parto Vaginale	33,6% (43)	32.6% (30)	77.3% (17)	51.2% (50)	47.8% (11)	81.8% (18)
Parto operativo	6,3% (8)	9.8% (9)	4.5% (1)	9.3% (9)	/	4.6% (1)
PESO alla NASCITA (gr)	3452 ±697	3000 ± 772	3350±585	3374±511	2818±836	3192±626

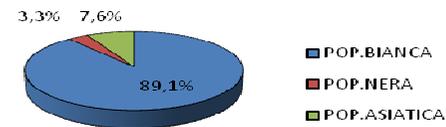
p < 0.05

# etnia

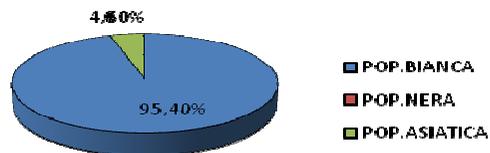
DIABETE



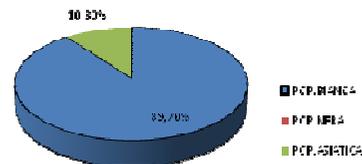
IPERTENSIONE CRONICA



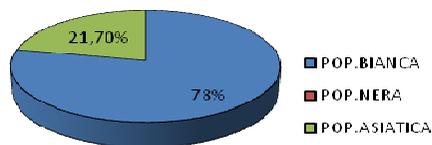
IPERTIROIDISMO



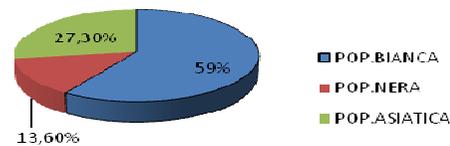
IPOTIROIDISMO



PATOLOGIE RENALI

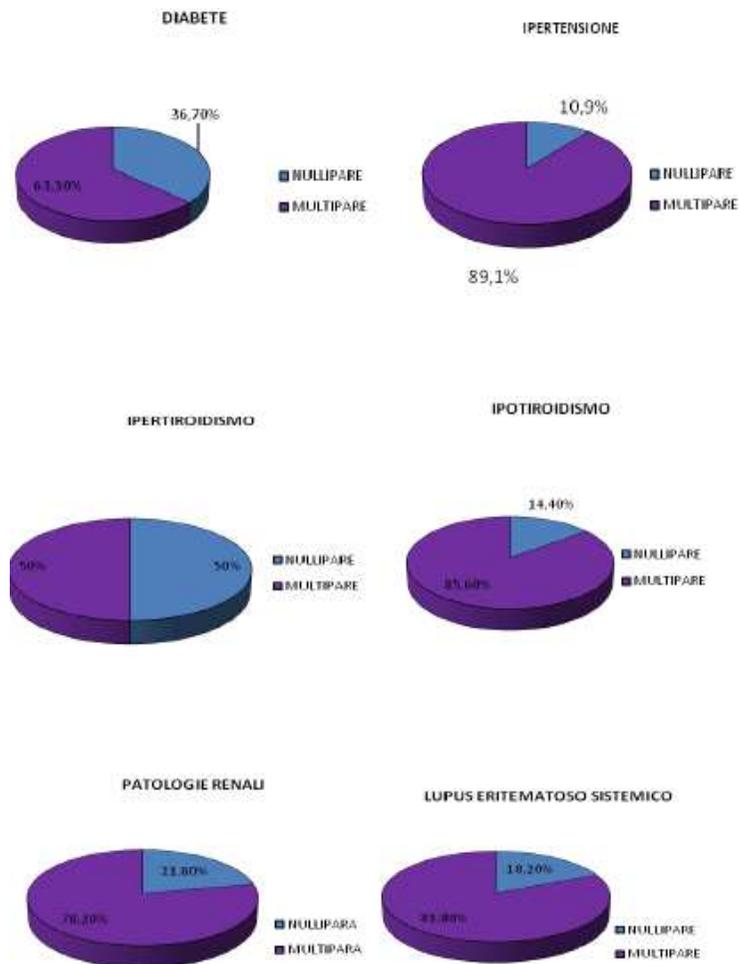


LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



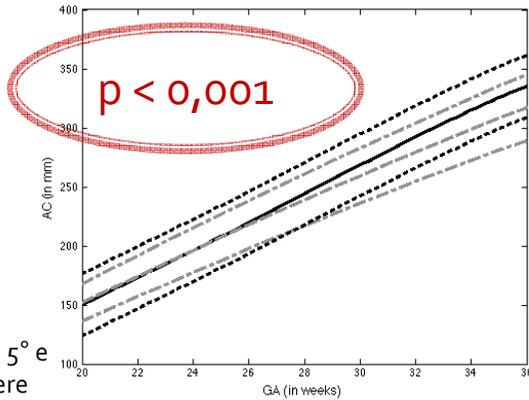
La popolazione bianca risulta statisticamente più rappresentata rispetto alle altre etnie  
 $p < 0,05$

# parità



Nelle pazienti diabetiche, ipertese ipotiroidee e affette da patologie renali la differenza tra nullipare e multipare È statisticamente significativa, a favore delle multipare  $p < 0,001$

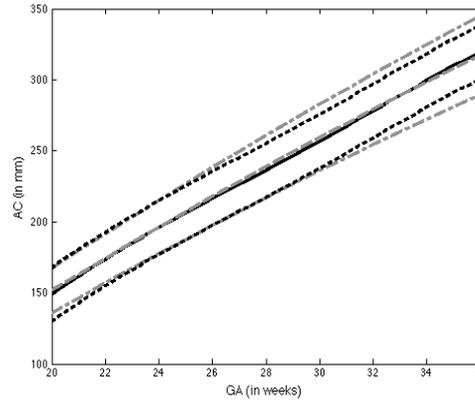
# Curve di crescita per ciascun parametro biometrico: circonferenza addominale



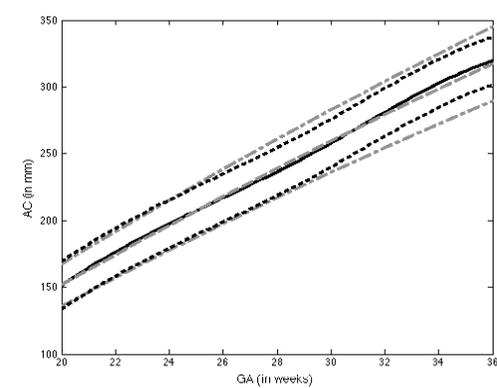
curva FLDA:  
linea nera solida, il 5° e  
95° centile linee nere  
tratteggiate;

curva Chitty (94): linea  
grigia tratteggiata,  
il 5° e il 95° centile  
linea grigia  
tratteggiata e puntata

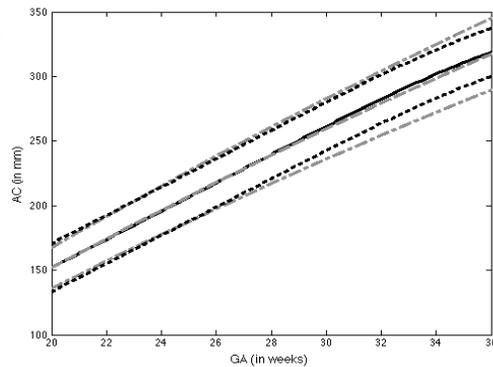
diabete



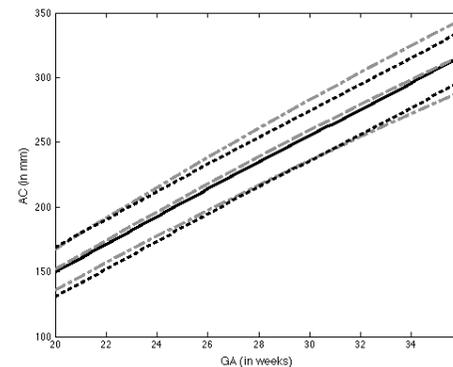
ipertensione



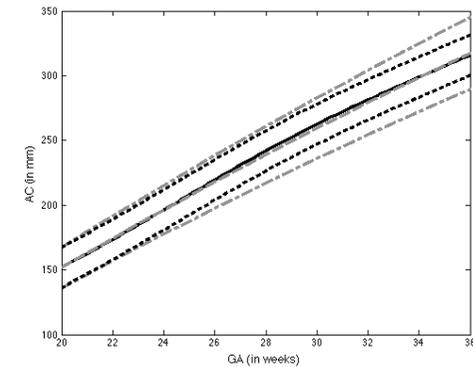
ipertiroidismo



ipotiroidismo

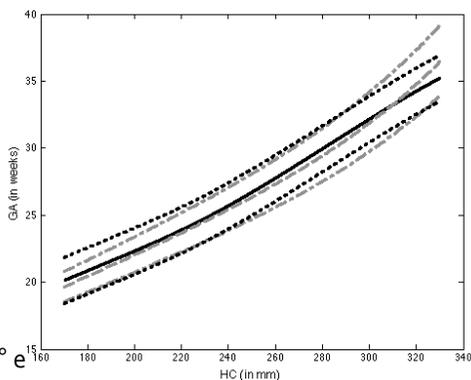


patologie renali



lupus

# Curve di crescita per ciascun parametro biometrico: circonferenza cranica

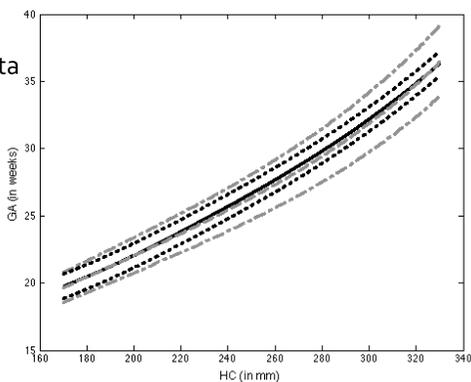


**curva FLDA:**

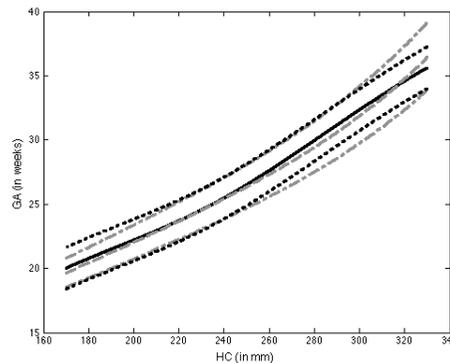
linea nera solida, il 5° e il 95° centile linee nere tratteggiate;

**diabete**

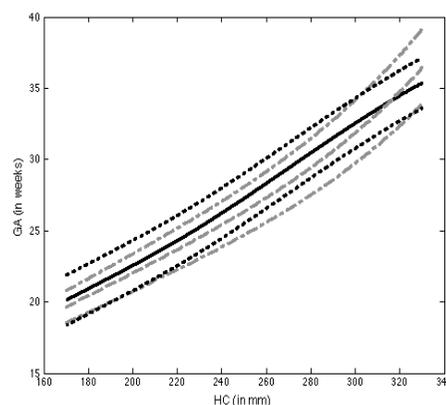
**curva Chitty (97):** linea grigia tratteggiata, il 5° e il 95° centile linea grigia tratteggiata e puntata



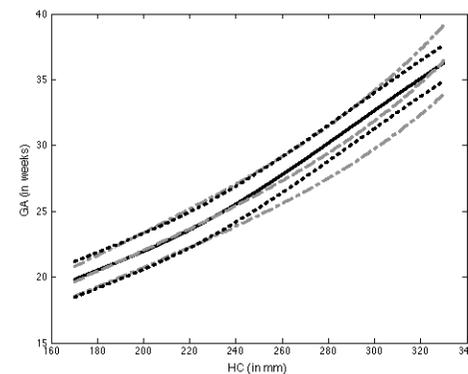
**ipotiroidismo**



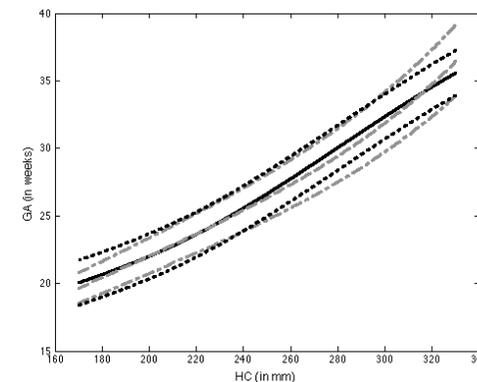
**ipertensione**



**patologie renali**

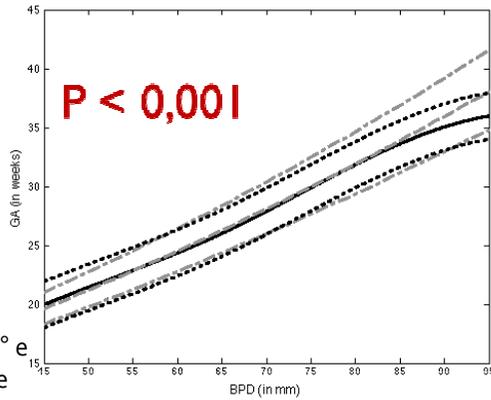


**ipertiroidismo**



**lupus**

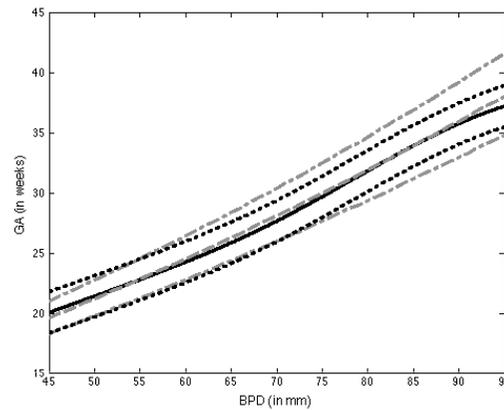
# Curve di crescita per ciascun parametro biometrico: diametro biparietale



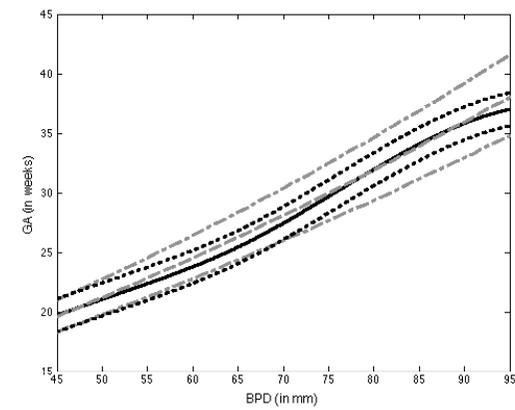
curva FLDA:  
linea nera solida, il 5° e  
95° centile linee nere  
tratteggiate;

curva Chitty (94): linea  
grigia tratteggiata,  
il 5° e il 95° centile  
linea grigia  
tratteggiata e puntata

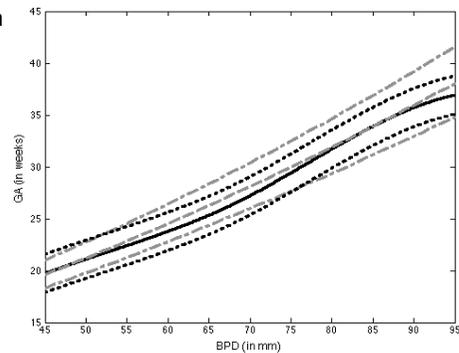
diabete



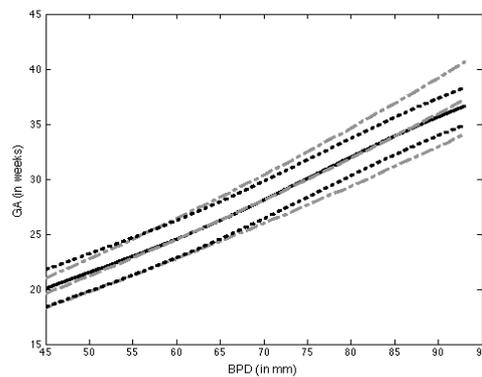
ipertensione



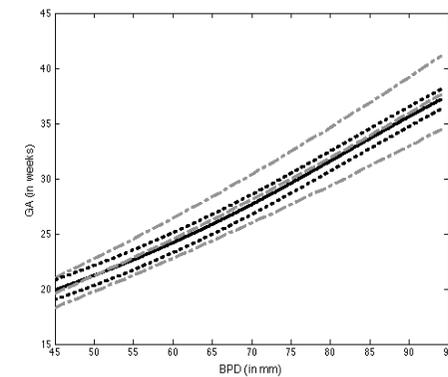
ipertiroidismo



ipotiroidismo



patologie renali



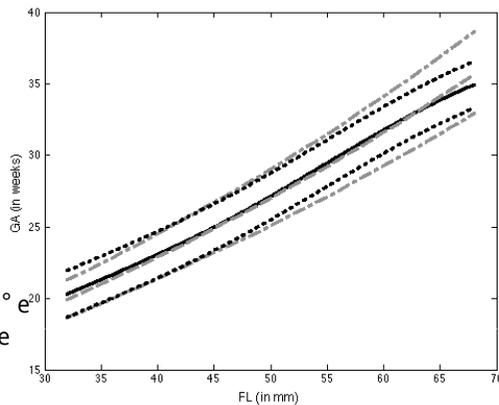
Lupus

# Curve di crescita per ciascun parametro biometrico: lunghezza femore

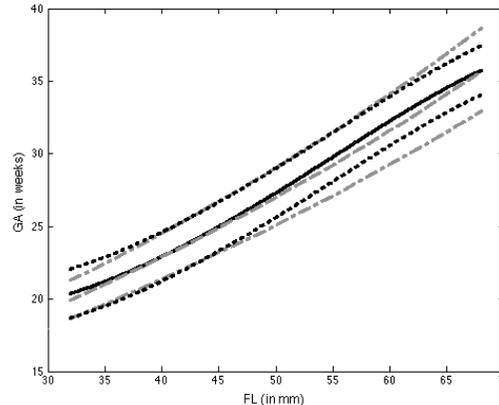
**curva FLDA:**

linea nera solida, il 5° e 95° centile linee nere tratteggiate;

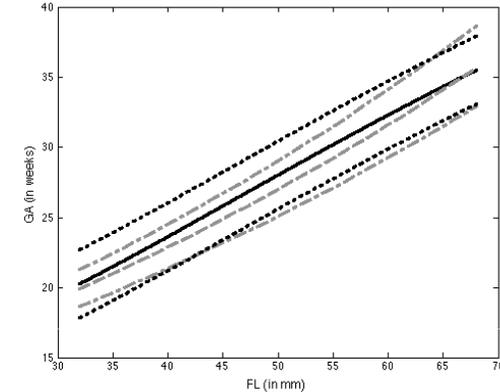
**curva Chitty (97):** linea grigia tratteggiata, il 5° e il 95° centile linea grigia tratteggiata e puntata



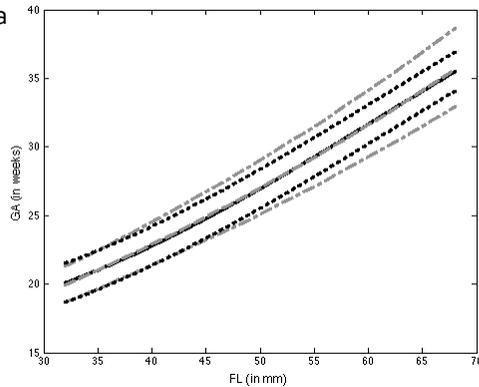
**diabete**



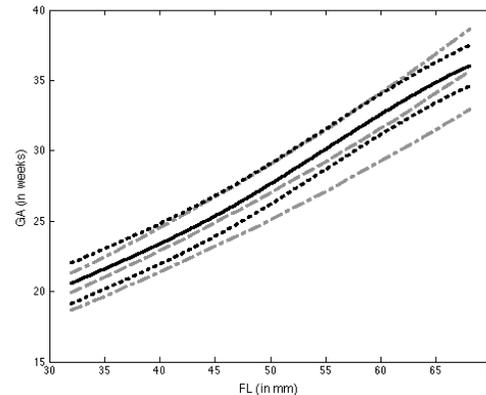
**ipertensione**



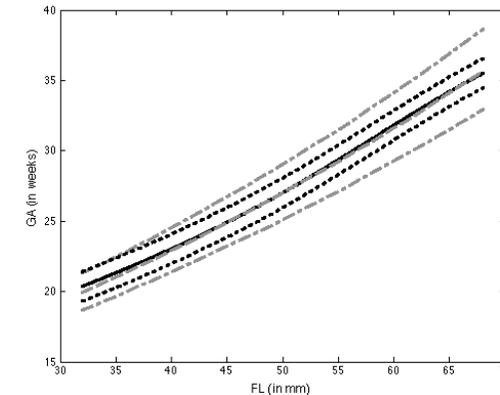
**ipertiroidismo**



**ipotiroidismo**



**patologie renali**



**lupus**

# conclusioni

I risultati dello studio evidenziano che le curve di crescita fetale, in presenza di patologie materne preesistenti la gravidanza, quali il Lupus eritematoso sistemico, l'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo, l'ipertensione cronica e malattie renali, fatta eccezione per il Diabete mellito, sono **assimilabili a quelle della popolazione normale**.

**La popolazione diabetica**, nonostante la terapia attuata, presenta a partire dalla 30<sup>a</sup> settimana gestazionale **un'accelerazione della crescita** che si discosta in modo significativo dalla curva di normalità.

Il diabete, dai dati raccolti dal nostro studio, ha la tendenza a provocare una crescita fetale superiore ai limiti di norma, nonostante la somministrazione di trattamento insulinico e un monitoraggio stretto della paziente da parte di un team multidisciplinare (Peso >4500g 8,3 % vs 12,6%- peso >5000g 1,2% vs 2,7%).

# conclusioni

L'aver utilizzato un nuovo test statistico (**FLDA**) finora non associato a patologie materne ostetriche, ci ha consentito di analizzare per la prima volta in letteratura, la curva di crescita di feti di madri affette da patologie pregravidiche in grado di influenzare il potenziale di crescita fetale.

Lo **stretto monitoraggio**, soprattutto **multidisciplinare**, ci ha consentito di giungere a settimane gestazionali rassicuranti anche in presenza di pazienti affette da patologie quali ipertensione, sindrome nefrosica o trapiantate renali, quindi con un equilibrio pressorio parzialmente instabile. Inoltre, ci ha permesso di ottenere un peso alla nascita sovrapponibile a quello della popolazione generale.

**Prossimo passo** di questa ricerca sarà quello di **allargare la numerosità della popolazione** presa in esame per definire con maggior precisione le curve di crescita fetali per ciascuna patologia e poter valutare un nuovo metodo statistico non prima utilizzato.