

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA**

**Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche e Ginecologiche**

**Ciclo XXIV**

# **ISTOLOGIA PLACENTARE E DIFETTI DI CRESCITA**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. A. Bacchi Modena

Tutor:

Chiar.mo Prof. A. Bacchi Modena

Dottorando: Rolla Martino

*A mio nonno*

# INDICE

<b>1. DIFETTI DI CRESCITA FETALE</b> .....	pag. 6
<b>2. ANOMALIE PLACENTARI</b> .....	pag. 13
<b>3. ISTOLOGIA PLACENTARE E IUGR</b> .....	pag.23
<b>4. MATERIALI e METODI</b> .....	pag.29
<b>5. RISULTATI</b> .....	pag 32
<b>6. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI</b> .....	pag 40
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	pag. 50

La crescita è un processo dinamico che consiste nell'aumento della massa corporea e della dimensione dell'individuo, grazie all'incremento del numero (iperplasia) e della grandezza (ipertrofia) delle cellule e della matrice intracellulare.(1)

La velocità di crescita dell'embrione e del feto è massima all'inizio della gravidanza e diminuisce progressivamente fino al termine.

Invece la crescita assoluta (peso e massa corporea) acquisita nell'unità di tempo aumenta con l'aumentare dell'epoca gestazionale, raggiungendo un picco massimo attorno alla 37-38 settimana di gestazione per poi calare nuovamente.

Si possono pertanto distinguere tre fasi principali dell'accrescimento endouterino(2):

1. **FASE** prevalentemente **IPERPLASTICA** collocata nelle prime 20 settimane di gestazione:

il numero assoluto di cellule dell'embrione è piccolo ma la loro attività mitotica è alta.

2. **FASE** prevalentemente **IPERTROFICA** collocata tra la 28-40 settimane di gestazione:

dominante è il processo di aumento dimensionale delle cellule e di deposizione di sostanze intercellulari

3. **FASE INTERMEDIA** (*transizione*) con i caratteri combinati delle prime due collocata tra la 21-28 settimana di gestazione

Inoltre nella prima fase di crescita endouterina embrio-fetale si osserva una crescita prevalentemente di tipo strutturale (staturale e scheletrica) mentre in quella finale è

prevalentemente di tipo ponderale;nella fase intermedia, invece, il primo tipo di accrescimento si trasforma gradualmente nel secondo tipo.

Importante ricordare che nella fase terminale di accrescimento fetale il rapporto fra il peso del feto e quello della placenta aumenta gradualmente perchè il peso del feto si accresce molto di più rispetto a quello della placenta (peso placentare a termine è 1/6 rispetto a quello fetale)

Quindi mentre le esigenze nutrizionali fetali aumentano la capacità della placenta di farvi fronte diminuisce;la crescita fetale ponderale diminuisce vistosamente a partire dalla 37-38 settimana di gestazione.

Gli elementi associati al rifornimento nutrizionale fetale sono:

- Elementi nutrizionali materni o ambientali
- Irrorazione o flusso ematico uterino
- La capacità di trasferimento placentare
- Elementi embrio-fetali (capacità di assimilazione)

Nella fase iniziale predominano gli elementi materni e quelli embrio-fetali,la funzione placentare infatti ha un ampio margine di riserva rispetto alle esigenze del concepito.

Nella fase terminale viceversa la riserva della funzione placentare si riduce e assume un importanza sempre maggiore associata agli altri fattori.

Ogni qualvolta si riscontrano fattori che interferiscono riducendo la completa attuazione del potenziale di accrescimento originale si osserva un difetto di crescita con conseguenze diverse a seconda di quando avviene l'insulto (1)

## **1. DIFETTI DI CRESCITA EMBRIO-FETALE**

L'incidenza delle restrizioni di crescita fetale è molto difficile da stabilirsi a seguito di problematiche discordanti in letteratura che variano da quelle classificative, criteri identificativi dell'accrescimento fetale, differenti cut-off e differenti standard di normalità (curve di crescita diverse per popolazioni diverse).

Dai dati ISTAT si stima che in Italia circa il 7% delle gravidanze venga complicato da problematiche relative alla restrizione dell'accrescimento fetale.

Inoltre il ridotto accrescimento fetale si associa ad un aumento di mortalità e morbosità perinatale(2,3)

Nello studio di Froen et al (2) si è infatti osservato che il 52% delle morti endouterine fetali (MEF) erano riconducibili ad una restrizione dell'accrescimento fetale.

Nel 1960 Lubchenco (3) ha elaborato il primo lavoro scientifico significativo che propose l'uso di percentili, identificando "nati piccoli per epoca gestazionale" i bambini il cui peso alla nascita fosse inferiore al 10° percentile della popolazione normale.

Se si considerano quindi 100 neonati ad una specifica epoca gestazionale i bambini con un peso al 5° percentile rappresentano il 5% della popolazione, il 95% dei neonati avrà un peso superiore; il 50° percentile rappresenta la media, mentre il 90-95° percentile è considerato il limite superiore.

Durante la vita intra-uterina la stima del peso fetale verrà calcolato tramite formule matematiche a partire da valori biometrici.(4)

La stima di errore di tale procedura è calcolata nell'ordine del 10%.

La valutazione ecografica dei parametri biometrici è fondamentale per il riconoscimento di un'alterata crescita intra-uterina, generalmente da valutare ad una distanza di tempo di almeno 2-3 settimane.

I parametri biometrici ritenuti fondamentali sono diametro biparietale(DBP), circonferenza cranica(CC), circonferenza addominale(CA), lunghezza del femore(LF) e diametro trans cerebellare(DTC).

Le alterazioni di crescita fetale si raggruppano principalmente in due categorie: ritardo di crescita intra-uterino e macrosomia fetale.

Sulla base di cut-off stabiliti vengono classificati come(1):

- piccoli per epoca gestazionale (small for gestational age-SGA) quando presentano un peso inferiore al 10° percentile
- di peso appropriato per epoca gestazionale (adequate for gestational age-AGE) quando compresi fra 10-90° percentile
- grandi per epoca gestazionale (large for gestational age-LGA) quando il peso è superiore al 90° percentile.

In particolare si parla di ritardo di crescita fetale (fetal growth retardation-FGR) quando il feto presenta alla nascita un peso che, rispetto all'epoca gestazionale, è inferiore al 10° percentile (3), oppure quando il peso neonatale è inferiore alle due deviazioni standard rispetto alla media del peso dell'epoca gestazionale, che corrisponde al 2°-3° percentile (5).

In base all'epoca di insorgenza del ritardo di crescita si possono classificare due diversi tipi di FGR (1):

- SIMMETRICO (10-30%) espressione di un costante e consistente ritmo di crescita subottimale. Generalmente precoce e associato ad aneuploidie, infezioni congenite o insufficienza utero-placentari severe determinate da condizioni patologiche materne o da anomalie della placentazione.
- ASIMMETRICO (70-90%) riscontrato nell'ultima parte della gravidanza ( a partire dalla 32 settimana di età gestazionale) ed espressione di un insufficienza utero-placentare di grado –lieve-moderato.

Esistono differenti cause potenzialmente associate al FGR, ma solo nel 40% dei casi si riesce ad individuarla mentre nel restante 60% si parla di forme idiopatiche

Le cause eziopatogenetiche del FGR possono essere riassunte in tre principali forme:

- FETALI
- MATERNE
- PLACENTARI

A livello della tabella 1 sono riportate le principali cause associate ad FGR

Tabella 1. Etiopatogenesi del ritardo di crescita intra-uterino fetale

<b>FATTORI</b>	<b>CAUSE</b>
<b>FETALI</b>	<b>Infezioni fetali</b> ( <i>rosolia, cmv, herpes, HIV, toxoplasma, malaria, sifilide, listeria, tbc</i> ) <b>Anomalie cromosomiche</b> ( <i>aneuploidie, t21; t13; t18, monosomia x, tripliodia, delezioni autosomiche, cromosomi ad anello, duplicazioni parziali cromosomiche, disomie cromosomiche materne 6,7,14</i> ) <b>Malformazioni congenite</b> <b>Diabete giovanile</b>
<b>MATERNE</b>	<b>Iperensione cronica e gravidanza indotta</b> <b>Malattie renali</b> <b>Malattie polmonari</b> <b>Malattie cardiache cianogene</b> <b>Diabete giovanile</b> <b>Malnutrizione</b> <b>Fumo</b> <b>Alcool</b> <b>Eroina, metadone, cocaina</b> <b>Inquinamento ambientale</b> <b>Farmaci</b> ( <i>anticonvulsivanti, inibitori acido folico, anticoagulanti orali</i> ) <b>Insufficienza utero-placentare</b> ( <i>pre-eclampsia, diabete gestazionale</i> ) <b>Stato trombofilico</b> ( <i>LES; Sindrome anticorpi antifosfolipidi</i> )
<b>PLACENTARI</b>	<b>Trasfusione fetto-fetale</b> <b>Vasculiti</b> <b>Corionamniositi</b> <b>Anomalie del cordone e/o della placenta</b>

La causa comunque più comune rimane l'insufficienza utero-placentare.

Il primo abbozzo placentare si forma per proliferazione del trofoblasto nella decidua materna, con la formazione di lacune vascolari per erosione dei vasi deciduali più piccoli ad opera del trofoblasto e la comunicazione tra tali lacune venose e le arterie deciduali spiraliformi (che originano dall'arteria uterina).

Tale tipo di comunicazione costituisce il primo abbozzo di circolo placentare, che successivamente aumenta di volume formando un labirinto di canali che mettono in comunicazione varie lacune venose.

A livello delle arterie spirali, le cellule del trofoblasto penetrano nel lume vasale formando placche intraluminari che si sostituiscono alle cellule endoteliali invadendo la media e distruggendo la componente elastica e neurale del vaso.(6)

In tal modo la parete delle arterie a spirale è costituito interamente dalla cellule del trofoblasto che ripristinano lo strato endoteliale.

Questa invasione delle arterie a spirale da parte delle cellule del citotrofoblasto avviene in due ondate:la prima generalmente tra la 6-12 settimana mentre la seconda (più importante) tra la 16-22 settimana.(6)

Al termine della 24 settimana di gestazione l'invasione è completata nella maggior parte dei casi.

Questo processo è in grado di generare un sistema arteriolare a bassissima resistenza privo di controllo vasomotorio proprio dal momento che il controllo del flusso ematico dalla madre alla placenta può avvenire a monte, a livello delle arterie uterine(6).

Da questo momento in avanti per far fronte alle esigenze del feto la placenta subisce all'interno delle modificazioni qualitative che la porteranno ad aumentare la superficie di scambio tra madre e feto ma anche ad ottimizzare l'efficacia degli scambi.

Se l'invasione trofoblastica avviene in maniera incompleta non si ha la trasformazione delle arterie spirali con diminuzione del flusso utero placentare.

Questa condizione comporterà con il lungo andare ipossia placentare che con il persistere della condizione induce una riduzione della per fusione placentofetale per diminuzione dell'apporto dei metabolici con successiva induzione di FGR.(6)

L'ipossia placentare determinerebbe inoltre un'iperplasia del trofoblasto con aumentata secrezione locale e sistemica di sostanze in grado di aumentare la pressione arteriosa sistemica e ridurre le resistenze vascolari placentari, come meccanismo di compenso.(6)

Altro elemento strutturale placentare è rappresentato dai villi coriali, che subiscono modificazione di aspetto strutturale e funzionale nel corso di tutta la gravidanza.

A termine di gravidanza infatti i villi coriali vanno incontro a maturazione generando villi terminali quasi completamente costituiti da capillari, ricoperti da un sottilissimo strato di trofoblasto.(1)

A questo livello il sangue materno e quello fetale, pur non entrando mai in diretto contatto, riescono a scambiare molto facilmente gas e nutrienti (1).

Non sempre però il processo di placentazione avviene in maniera corretta o completa; difetto di modalità di impianto, di maturazione dell'albero villare della placenta comportano una riduzione degli scambi gassosi e di apporto di sostanze nutritive al feto da cui può risultare sofferenza fetale cronica con conseguente riscontro di FGR o di morte endouterina fetale (MEF). (7)

Infatti un'ipoperfusione placentare induce inevitabilmente una redistribuzione dei flussi ematici nel feto per salvaguardare gli organi nobili (miocardio e sistema nervoso centrale) penalizzando gli altri meno importanti per la vita intrauterina con

conseguente riduzione dei depositi di glicogeno epatico e di pannicolo adiposo  
fetale.(7)

## 2. ANOMALIE PLACENTARI

Le principali lesioni placentari possono essere riassunte in

- **Disordini dello sviluppo dei villi** (*ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare;immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare*)
- **Disordini dello sviluppo vascolare fetale**  
(*coriangioma;corangiomasiosi;corangiosi villare*)
- **Infezioni** (*corionamniosite acuta;villite acuta*)
- **lesioni del circolo vascolare placentare materno** (*arteriopatia deciduale;infarto placentare;ematoma retroplacentare;ematoma intraplacentare*)
- **lesioni del circolo placentare fetale** (*vasculopatia trombotica fetale*)

### ***IPOPLASIA DEI VILLI DISTALI CON IPOSVILUPPO PLACENTARE.***

Condizione associata alla riduzione dei villi distali (segmenti distali dell'albero cotiledonario) nell'area centrale dei cotiledoni (fetali) della placenta.

I villi residui sono più sottili, lunghi, non ramificati e poco vascolarizzati.

I villi staminali terziari alla periferia del cotiledone possono presentare un aumento del collagene stromale, ipertrofia muscolare delle arteriose villari e variabile accumulo di fibrina intervillare(8).

Generalmente la placenta si sviluppa più piccola rispetto all'epoca gestazionale corrispondente con aree di infarto e distacco placentare.

Vi sono due cause principali (9) ovvero **severa ipoperfusione utero placentare** con riduzione della crescita placentare e segni istologici di villi di tipo ipossico( *Tanney-Parker changes*) e **riduzione del trasferimento di ossigeno dal sangue materno a quello fetale** per problema placentare primario (anomalie del cariotipo o patologia arteriolare intrinseca come ipertrofia o obliterazione).

Bisogna infatti ricordare che uno dei segnali iniziale per la ramificazione del segmento distale dell'albero cotiledonario è il basso tasso di ossigeno nello spazio intervillare secondario al passaggio del gas da madre al feto.

L'iperossia intervillare secondaria a questa condizione patologica si legherebbe ad una riduzione alla produzione dei villi distali.

Questo quadro patologico si assocerebbe ad un iposviluppo fetale (9),infatti nel 10% dei casi si assocerebbe a riduzione di crescita fetale,alterazioni flussimetriche ed oligoidramnios.

### **IMMATURITA' DEI VILLI DISTALI CON IPERCRESCITA PLACENTARE.**

A livello anatomopatologico si osserva la presenza di numerosi villi distali larghi,ipercapillarizzati con stroma lasso.

In tale situazione si evidenzia un numero maggiore di villi intermedi di tipo maturo alterati;inoltre la placenta è più grande dell'epoca gestazionale raggiunta e il cordone ombelicale ha un calibro maggiore con abbondante gelatina.

Queste anomalie placentari sono tipicamente associate a diabete o intolleranza glucidica; infatti l'insulin like growth factor sembrerebbe implicato nella stimolazione della crescita fetale e placentare (9)

Le complicanze più comuni sono la morte intrauterina fetale e trombosi delle vene renali.

Nelle pazienti non diabetiche si è osservata un'associazione con "di stress fetale intrauterino idiopatico" (9)

## **CORIANGIOMA**

Si tratta di una lesione angiomatosa che si evidenzia in 3 gravidanze su 1000 (10).

Generalmente nodulare, composta per lo più da piccoli vasi ematici circondati da scarso stroma ipo-normo cellulato.

La lesione è rivestita da trofoblasto ed i vasi sono molto tortuosi e contengono poche emazie(10).

Questa lesione può presentarsi molto o parzialmente infartuata.

La lesione di solito è singola ma possono essere anche multiple di piccole dimensioni(10) generalmente localizzate al di sotto del piatto coriale o al margine placentari, che sono aree di ridotta ossigenazione(11)

Le dimensioni della lesione ne determinano la clinica (11) ovvero se sono di piccole dimensioni sono asintomatiche, mentre quando queste sono di medie dimensioni generalmente associate ad iposviluppo fetale.

Quando il corionangioma presenta grosse dimensioni invece si correlano a shunt artero-venoso, poidramnios, idrope fetale o morte endouterina fetale.

## **CORANGIOMATOSI**

E' una lesione placentare generalmente multifocale e diffusa infatti può sostituire più del 50% del parenchima placentare.

Questa lesione è caratterizzata da coriangiomi multipli di piccole dimensioni ed evidenti solo istologicamente.

I vasi capillari sono piccoli o ad aspetto cavernoso.

Le dimensioni sono contenute ma comunque sempre distinguibili da corangiosi villare per le dimensioni, il numero di vasi presenti, lo stroma e il trofoblasto di rivestimento (10)

Questo quadro placentare è tipico delle pre-eclampsie, IUGR, malformazioni congenite, anemia e trombocitopenia fetale, a volte anche a cardiomegalia fetale.

## **CORANGIOSI VILLARE (IPERCAPILLARIZZAZIONE)**

Si associa ad un incremento del numero di vasi ematici all'interno dei villi, che sono normali.

Interessa soprattutto i villi intermedi (maturi ed immaturi) o piccoli villi staminali.

La diagnosi si pone dopo aver accertato che dieci o più villi distali presentino dieci o più capillari in almeno dieci differenti aree placentari.

Si associa ad anomalie del processo di formazione capillare nella villogenesi terminale ma ancora poco chiaro se legato ad aumento di fattori di crescita o aumento di citochine oppure ad aumento di pressione capillare (12).

Si evidenzia nei casi di diabete, sindromi genetiche con ipercrescita placentare.

Nel 39% dei casi si associa a morte endouterina fetale (12).

### **CORIONAMNIOSITE ACUTA.**

Flogosi acuta da neutrofili in risposta ad agenti infettivi sull'interfaccia materno-placentare.

La flogosi interessa il corion e può estendersi al sacco amniotico e cordone ombelicale.

Importante è valutarne l'estensione e l'associazione a vasculite acuta a carico dei grandi vasi del piatto coriale o del cordone ombelicale (13).

La causa è generalmente ascendente per superamento della barriera cervicale e viene facilitata da attività contrattile, corpi estranei, manovre diagnostiche invasive (13)

La clinica si associa ad ipertensione, neutrofilia, tachicardia materna e tachicardia fetale con riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. In rari casi si associa a distacco emorragico della placenta.

Le forme necrotizzanti e quelle associate a vasculite acuta dei vasi del piatto coriale e/o cordone ombelicale si associano a morte intrauterina fetale, di stress respiratorio neonatale, epilessia post-natale da causa non traumatica. (13).

## **VILLITE ACUTA**

Presenza di neutrofili nello stroma dei villi placentari soprattutto distali.

Le cellule flogistiche sono di origine fetale e possono essere pertanto cellule ancora immatura (13)

La loro presenza viene accertata dalla morfologia e dal quadro immunostochimico (positive alla glicoforina).

Si associa a sepsi fetale in utero e possono essere accompagnati a corionamniosite.

Gli agenti maggiormente coinvolti sono E. Coli e Streptococco del gruppo B (14).

## **ARTERIOPATIA DECIDUALE:trombosi delle arterie spiraliformi e aterosi acuta.**

L'impianto superficiale della placenta è alla base di questo quadro patologico(11)

Nell'impianto superficiale della placenta il processo di modificazione delle arterie spiraliformi in arterie utero-placentari fallisce parzialmente con persistenza delle cellule muscolari lisce,fibre elastiche nella parete muscolare.

Le arterie sono pertanto più strette e più rigide del dovuto e la placenta ne risulta pertanto ipoperfusa (11).

L'impianto placentare superficiale si accompagna ad un'incompleta invasione della decidua materna da parte del trofoblasto intermedio.

Questo stato si può complicare (9):

- anomalie anatomiche vascolari producono alterazioni pressorie endovascolari e modificano le caratteristiche dinamiche del flusso ematico favorendo l'isorgenza di un danno endoteliale con conseguente trombosi del vaso stesso. La conseguente riduzione di flusso si manifesterà in infarto placentare(9)
- l'invasione difettiva deciduale da parte del trofoblasto intermedio altera la complessa e delicata omeostasi immunologico-ormonale-coagulatoria materno-fetale a livello deciduo-placentare. Questo comporterebbe la comparsa di aterosi acuta a carico delle arterie materne, un processo di vasculite necrotizzante rilevabile a carico delle arterie a spirale utero-placentare sia nella sede d'impianto placentare che nella decidua subcorionica adesa alle membrane amniocoriali libere (9). Questo determina trombosi occlusiva del vaso con rottura secondaria dello stesso e formazione di ematoma retroplacentare.

Si evidenzia nelle pre-eclampsia o nelle patologie sistemiche quali LES, Sindrome anticorpi anti-fosfolipidi, sclerodermia, ipertensione e nell'iposviluppo fetale. (10).

## **INFARTO PLACENTARE**

E' una necrosi ischemica dei villi coriali da blocco del flusso sanguineo a carico di un cotiledone.

Può evolvere nel tempo, quindi possibile datarlo, e può essere pertanto singolo o multiplo(10)

L'infarto deriva generalmente da trombosi dei ram terminali dell'uterina per cui può essere associato a differenti patologie quali trombofilia materna, malattie autoimmuni materne, arteriopatie deciduali, infiammazione deciduale (10).

Le sue ripercussioni sono ovviamente variabili sulla base dell'estensione e della sede; infarti di grosse dimensioni o multipli comporta una significativa riduzione della per fusione placentare(11).

Infarti che coinvolgono più del 50% della placenta causano insufficienza placentare con conseguente ipossia fetale fino alla morte fetale (11)

## **EMATOMA RETROPLACENTARE, EMATOMA MARGINALE E ABRUPTIO PLACENTAE**

Trattasi di coagulo recente o organizzato situato nella decidua tra piatto placentare e la parete muscolare uterina.

Deriva dalla rottura di una o più arterie utero-placentari (spiraliformi mal modificate) (9).

L'aterosi acuta può causare la rottura delle stesse.

Sulla base della posizione dell'ematoma (centrale o marginale) varia la clinica (la forma marginale si associa a perdite ematiche genitali).

Se il tempo intercorso tra lo sviluppo dell'ematoma ed il parto non è breve i villi sovrastanti l'area emorragica vanno incontro ad infarto (10)

Talora l'emorragia può farsi strada dalla decidua all'interno del parenchima placentare, mimando ematoma intervillare (9)

L'emorragia del piatto deciduale che infiltra il parenchima placentare molto spesso è circondata da una corona di villi infartuati.

Quando il distacco emorragico coinvolge due terzi o più del disco placentare si parla di abrupto placentae, condizione drammatica per la sua gravità che spesso esita con decesso fetale (11)

Nel giro di pochi minuti la madre manifesta dolore intenso, sanguinamento e progressiva distensione dell'utero.

Fattori predisponenti tale condizione sono pre-eclampsia, ipertensione essenziale, aterosclerosi acuta, fumo, pregressi distacchi placentari, corionamniosite, trombofilia e traumi addominali. (11)

## **EMATOMA INTRAPLACENTARE E SOTTOCORIALE MASSIVO**

Associato a raccolta di sangue a livello dello spazio intervilloso o al di sotto del piatto coriale (8)

La caratteristica principale è la dislocazione dei villi coriali alla loro periferia.

Queste sono lesioni secondarie ad uno stato di trombofilia materna o dalla rottura di uno o più villi, con conseguente emorragia feto-materna (9)

L'ematoma recente è rosso scuro, poi diventa marrone, grigio e bianco per degradazione dell'emoglobina e progressiva organizzazione della fibrina.

Piccoli ematomi placentari sono comuni e si verificano nel 36-48% delle placente per trazioni sulla placenta tramite funicolo nella fase di secondamento (8)

Nella sua forma massiva (mola Breus) è una raccolta massiva ematica sotto piatto coriale della placenta che può recidere i villi staminali maggiori con una condizione simile all'aruptio placentae (9)

Nelle forme multiple possono associarsi ad anemia fetale, idrope fetale o morte dello stesso.

## **TROMBI DEI VASI STAMINALI FETALI E VASCULOPATIA**

### **TROMBOTICA FETALE**

Si presenta con occlusione vascolare o trombi murali nei grandi vasi del piatto coriale o nei vasi staminali, con modificazioni regressive dei vasi distali alla sede di occlusione e fibrosi avascolari dei villi che la contenevano (10)

La vasculopatia trombotica fetale si manifesta con evidenza di focolai multipli di infarto villare da occlusione della rete vascolare fetale della placenta con multipli trombosi delle arterie staminali.

Si associa a danno multi-organo fetale o nella vita extrauterina con gravi necrosi ischemiche poliviscerali.

Quando coinvolge il 40-60% della placenta può portare a morte fetale intrauterina, nei casi minori può comportare iposviluppo fetale, infarto cerebrale fetale, trombosi dei vasi renali, infarto miocardico, necrosi ischemica di segmenti di arti (10).

### **3.ISTOLOGIA PLACENTARE ED IUGR**

I neonati con ritardo di crescita intrauterino (IUGR) sono quel gruppo di neonati che presentano un basso peso alla nascita notevolmente inferiore rispetto all'epoca gestazionale in cui avviene il parto (< al 10° percentile) (Biswas and Ghosk,2008)

Questi neonati inoltre sono maggiormente correlati a morbilità e morbosità neonatale (Hack et al. 1995) e in epoca adulta (Boardman et al,2001)

Patologie materne pre-esistenti alla gravidanza, uno stato ipertensivo durante la gravidanza e varie infezioni acquisite in epoca prenatale possono rappresentare fattori di rischio per una gravidanza complicata da IUGR (Sankaran and Kyle,2009).

Tuttavia in molti casi lo IUGR rimane idiopatico e pertanto associato a serie conseguenze cliniche(15)

La placenta potrebbe dare informazioni importanti circa l'eziologia dello IUGR. (Biswas and Ghosk,2008)

Infatti differenti studi in letteratura dimostrano come le placente di feti con IUGR idiomatici presentino anomalie anatomopatologiche rispetto a placente di feti normopesi.

Non ultimo Shaima M et al nel 2012 in uno studio condotto sul confronto tra analisi anatomopatologica di placente di feti con IUGR idiomatici e feti normopesi evidenzia la presenza di anomalie strutturali e vascolari dei villi terminali tra i due gruppi(15).

D'altra parte già nel 1997 Kingdom e Kaufmann classificarono l'ipossia fetale in tre diversi tipi sulla base dell'origine:

**-pre-placentare:** *il flusso sanguineo materno entra in contatto con lo spazio intervilloso già ipossico (esempio anemia materna, alta altitudine) con ripercussioni consequenziali a livello fetale*

**-utero-placentare:** *il sangue materno è normo-ossigenato ma il flusso sanguineo a livello dello spazio intervilloso risulta essere compromesso localmente in maniera eterogenea, con una conseguente riduzione eterogenea dell'esposizione dei villi con l'ossigeno*

**-post-placentare:** *il sangue materno risulta essere normo-ossigenato così come pure il flusso sanguineo negli spazi intervillosi placentari tuttavia la per fusione fetale e quindi l'estrazione fetale di ossigeno risulta essere ridotta. In questo caso il feto risulta essere ipo-ossigenato con la presenza di elevati livelli di ossigeno negli spazi intervillosi (Mayhew et al., 2004)*

E' stato inoltre ipotizzato che nei casi di ipossia utero-placentare (comune nei casi di pre-eclampsia e IUGR) ci potrebbero essere altri fattori che andrebbero ad avere un impatto negativo sulle placente di pazienti con pre-eclampsia ma un impatto sostanziale su quelle di feti con IUGR (Mayhew et al., 1999).

Bisogna infatti ricordare che la placenta rappresenta il vettore di trasporto dei nutrienti e dell'ossigeno dalla madre al feto.

Thame et al (16) hanno recentemente evidenziato come il peso materno influenzi il peso alla nascita mediato dall'effetto del peso materno sul volume placentare.

Questo effetto è già evidente nelle fasi precoci della gravidanza ed è in grado di influenzare sia il volume placentare assoluto già a partire dalla 14 settimana di

gravidanza che il trend di crescita della placenta tra la 17 e 20 settimana di gravidanza.(16)

Clapp et al (17) hanno recentemente dimostrato una correlazione tra la percentuale dei livelli di IGF-I (insulin-like growth factor) dopo la 16 settimana di gravidanza il volume placentare e la massa grassa neonatale.

Infatti si è già dimostrato che anomali livelli di IGF-I sono correlati con IUGR (18) e che IGF-2 è un promotore di crescita ed è correlato ad insufficienza utero-placentare nei topi (19)

Inoltre l'accrescimento fetale è direttamente correlato allo scambio delle sostanze nutritive e di ossigeno a livello dello spazio intervilloso.

Lackman nel 2001 (20) hanno evidenziato come l'ossigenazione fetale fosse correlata alle dimensioni ed al peso fetale alla nascita sia per macrosomi che per IUGR.

Gli Autori hanno inoltre sottolineato come l'ossigenazione è il fattore primario nel determinare la crescita fetale. (20).

Carolyn et al nel 2006(21) a seguito di questi studi hanno messo in luce l'importanza del regolare sviluppo della placenta come primo fattore determinante l'ossigenazione fetale e quindi l'accrescimento dello stesso.

Per una valutazione di un adeguato accrescimento placentare bisogna considerare(21):

- superficie placentare
- localizzazione ed inserzione del cordone ombelicale
- diametri placentari
- spessore della placenta
- peso della placenta

Tutte queste caratteristiche placentari sono ugualmente importanti nel determinare gli scambi tra madre e feto.

In particolare lo spessore della placenta è un segno indiretto della superficie di scambio della placenta e quindi dell'accrescimento fetale.

Nelle placente sottili lo scambio adeguato tra madre e feto può comunque essere garantito da una maggiore profondità dell'arborizzazione dei villi negli spazi intervillosi.

In realtà generalmente le placente sottili sono associate a gravidanza con outcome avversi(22)

La vascolarizzazione materna provvede a rifornire lo spazio intervilloso di sostanza e nutrizione e di ossigeno, un'alterazione a questo livello si correlerà quindi a modificazioni nell'accrescimento placentare e quindi fetale(21).

Infatti una dieta materna povera di elementi proteici comporterà un accrescimento della superficie placentare in modo da garantire una maggiore area di scambio tra

madre e feto,ma non comporterà un alterazione nella rete capillare fetale o nel loro diametro o lunghezza(23)

Inoltre il rilascio di sostanze molecolari placentari varino a seconda del flusso ematico intralobulare materno (24).

Gli autori suggeriscono infatti che la tensione di ossigeno nello spazio intervilloso è uno dei fattori che regola l'accrescimento e lo sviluppo placentare in vitro.(24)

Questo è quindi espressione che il flusso sanguineo nello spazio intervilloso è in grado di modulare l'accrescimento placentare.

Infine l'incremento della pressione a livello dello spazio intervilloso può comportare una deformazione-compressione dei capillari nei villi coriali(21)

Questo si associa ad un incremento della pressione di per fusione fetale, con conseguente rilascio di sostanze vasodilatatrici quali l'ossido nitrico e le prostaciline e riduzione di quelle vasocostrittrici

Inoltre il flusso ematico materno,come già noto, può andare ad influenzare direttamente anche il peso fetale alla nascita come si evidenzia anche nel lavoro di Carillon et al (25).

Essendo il flusso materno direttamente correlato all'accrescimento e quindi al peso placentare, ma essendo anche correlato all'accrescimento fetale e quindi al suo peso alla nascita Carolyn et al (21) concludono che il peso della placenta è direttamente correlato pertanto a quello del feto alla nascita.

In particolare Mayhew et al (26), analizzando gravidanze complicate da pre-eclampsia con la presenza o meno di IUGR, osservò che le anomalie morfologiche dei villi placentari si correlavano alla presenza di IUGR.

Essi (26) pertanto conclusero che la presenza di modificazioni volumetriche e morfologiche sostanziali placentari sono associate allo sviluppo di IUGR.

In particolare un recente lavoro pubblicato su *Journal of Molecular Histology* 2012 evidenzia come l'ipoplasia villare, ovvero un ridotto numero e calibro dei villi terminali, sia uno dei pattern istopatologici placentari più frequentemente associati a IUGR

D'altra parte in un lavoro pubblicato su *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010 si sapeva che la presenza di infarti villari e trombi intervillari si correlava ad IUGR.

## 4. MATERIALI E METODI

Obiettivo dello studio è stato quello di individuare il profilo dei feti affetti da IUGR in correlazione al pattern placentare.

A tal fine, abbiamo condotto un'analisi retrospettiva condotta sui casi di IUGR che si sono verificati nel periodo compreso tra gennaio 2009 e dicembre 2012 presso l'U.O. di Ginecologia e Ostetricia del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

L'analisi è stata condotta mediante la consultazione delle cartelle cliniche.

I criteri di inclusione erano:

- gravidanze singole
- pattern istoplacentare che evidenziasse una ipoplasia dei villi o la presenza di aree di trombosi o ischemia/ infarti

Sono risultate arruolabili pertanto 40 pazienti.

Sono stati analizzati per ogni caso i seguenti dati:

- **DATI GRAVIDA**

*Nazionalità*

*Età*

*Dati anamnestici*

*Anamnesi dell'attuale gravidanza*

*Diagnosi al ricovero*

*Modalità parto ed epoca gestazionale*

- **DATI NEONATO PRE-PARTUM**

*Epoca gestazionale al momento dell'ecografia*

*DBP*

*CC*

*CA*

*LF*

*Stima del peso*

*AFI*

**VELOCIMETRIA DOPPLER:**

*Arteria ombelicale*

*Arteria cerebrale media*

*Dotto venoso*

*Arterie uterine*

- **DATI NEONATO POST-PARTUM**

*Apgar*

*Peso*

*Sesso*

*pH*

*Trasferimento in TIN*

- **DATI PLACENTA**

*Peso*

*Diagnosi esame istopatologico*

I dati sono stati analizzati con il software SPSS per Windows e sono stati impiegati come test statistici il  $\chi^2$  e il test-t di Student ( intervallo di confidenza al 95% e p significativo per valori inferiori a 0,5)

## 5. RISULTATI

Dopo un'accurata analisi delle cartelle cliniche le pazienti che rientravano nei criteri di inclusione dello studio erano 40

Abbiamo quindi diviso le pazienti analizzate in due gruppi in funzione delle lesioni placentari diagnosticate tramite esame istopatologico:

- **GRUPPO 0:** *costituito da 27 su 40 IUGR (68%) che presentavano lesioni placentari con infarti e trombi*
- **GRUPPO 1:** *costituito da 13 su 40 IUGR (32%) che presentavano, invece ipoplasia dei villi*

DATI PLACENTARI	Gruppo 0	Gruppo 1	p
Istotipo placentare	27	13	
Peso placenta			
mediana (IIQ)*	320 (270-400) g	250 (180-400) g	0,28

Tabella 2. Pattern placentari e incidenza.

Nelle tabella 3 sono riportate le caratteristiche generali dei due gruppi a confronto analizzando i dati anamnestici materni.

<b>DATI MATERNI</b>	<b>Gruppo 0</b>	<b>Gruppo 1</b>	<b>Totali</b>	<b>p</b>
<b>NAZIONALITA'</b>				
-Caucasica	<b>77.7%</b>	<b>76.9%</b>	77.5%	0.95
-Africana	<b>22.2%</b>	<b>23%</b>	22.5%	
<b>PARITA'</b>				
-Nullipara	<b>29.6%</b>	<b>38.4%</b>	32.5%	<b>0.05</b>
-Pluripara	<b>70.3%</b>	<b>61.5%</b>	67.5%	
<b>ETÀ mediana (IIQ)</b>	<b>34 (31-37)</b>	<b>30 (26-33)</b>	32.2	0.11
<b>MODALITÀ DI PARTO</b>				
-Spontaneo	<b>3.7%</b>	<b>7.6%</b>	5%	0.12
-Taglio cesareo	<b>96.2%</b>	<b>92.3%</b>	95%	
<b>HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY (HDP)</b>				
- IUGR con HPD	<b>48.1%</b>	<b>46.1%</b>	47.5%	0.92
- IUGR senza HPD	<b>51.8%</b>	<b>53.8%</b>	52.5%	

**Tabella 3.** Caratteristiche materne.

Come si evince dalla tabella 3 le pazienti in esame erano in 31 casi su 40 di razza caucasica (77.5%) mentre 9 su 40 (22.5%) di razza africana.

L'età mediana era di 33 anni (IIQ=29-36,25).

Dall'anamnesi ostetrica delle cartelle esaminate si evidenzia che 27 su 40 pazienti erano pluripare (67.5%) mentre 13 su 40 (32.5%) erano nullipare.

In 19 pazienti su 40 (47.5%) presentavano al momento dell'ingresso oltre alla diagnosi di IUGR la presenza di ipertensione gestazionale o di pre-eclampsia mentre in 21 pazienti su 40 (52.5%) non avevano associazione con fattori ipertensivi.

In 38 casi su 40 (95%) l'espletamento del parto è avvenuto mediante taglio cesareo mentre in 2 casi su 40(5%) è avvenuto per via vaginale.

Dalla tabella 3 emerge inoltre che nel Gruppo 0 21 pazienti su 27(77.7%) erano di razza caucasica mentre 6 pazienti su 27 (22.2%) erano di razza africana

Nel Gruppo 1 10 pazienti su 13 (76.9%) erano caucasiche mentre 3 su 13 (23%) erano afro-caraibiche.

Dall'analisi statistica non emerge differenza significativa tra i due gruppi in termini di razza.

Le pazienti del Gruppo 0 avevano un'età mediana di 34 anni (IIQ 31-37) mentre per quelle del gruppo 1 l'età mediana era 30 anni (IIQ 26-33).

Anche in questo caso non emerge una differenza statisticamente significativa

Dall'anamnesi ostetrica del Gruppo 0 emerge che 8 pazienti su 27 (29.6%) erano nullipare mentre 19 su 27 (70.3%) erano pluripare.

Nel Gruppo 1 5 pazienti su 13 (38.4%) erano nullipare mentre 8 pazienti su 13 (61.5%) erano pluripare.

La nulliparità si è dimostrata una caratteristica significativamente più rappresentata nel Gruppo 1.

Inoltre nel Gruppo 0 13 pazienti su 27 (48.1%) presentavano patologia ipertensiva associata allo IUGR mentre 14 pazienti su 27 (51.8%) invece non la presentavano.

Nel Gruppo 1 6 casi su 13 (46.1%) si associavano a disturbi ipertensivi mentre 7 pazienti su 13 (53.8%) invece non si associavano.

Non si evidenzia un'associazione statisticamente significativa fra disturbi ipertensivi della gravidanza e uno dei due pattern istoplacentari esaminati.

La modalità del parto è stata per via vaginale in 1 solo caso su 27(3.7%) per il Gruppo 0 ed 1 caso su 13 (7.6%) per il Gruppo 1

Il taglio cesareo è avvenuto, invece, in 26 casi su 27 (96.2%) per il Gruppo 0 ed in 12 casi su 13 (92.3%) per il Gruppo 1.

Anche per la modalità del parto i due gruppi non presentavano differenze significative dal punto di vista statistico.

<b>DATI FETALI</b>	<b>Gruppo 0</b>	<b>Gruppo 1</b>	<b>p</b>
<b>Epoca del parto</b>	238 (34w +0d)	217 (31w +0d)	<b>0,02</b>
<b>Dati biometrici</b>			
DBP <2,5° P	40,74%	84,6%	<b>0,04</b>
CC <10° P	72,7%	84,6%	<b>0,42</b>
CA <2,5° P	50,0%	84,6%	<b>0,04</b>
LF <5° P	63,6%	84,6%	0,18
<b>R pf/pp</b>			
Mediana (IIQ)	4,3 (3,7-5,3)	3,7 (3,5-4,6)	0,24
<b>Oligoidramnios</b>	25,0%	53,8%	0,079
<b>Dati velocimetrici</b>			
AO PI >95° P	55,6%	70,0%	0,45
ACM PI <5° P	35,0%	38,5%	0,84
DV PIV >95° P	6,7%	16,67%	0,41

**Tabella 4.** Caratteristiche ecografiche fetali.

Nella tabella 4 è riportato il confronto tra i due gruppi in esame sulla base dei parametri neonatali pre-partum.

Nel Gruppo 0 è avvenuto il parto ad un'epoca gestazionale mediana di 34 settimane di amenorrea (238 giorni).

Nel Gruppo 1 l'epoca gestazionale mediana al momento del parto era di 31 settimane di amenorrea (217 giorni).

Dall'analisi statistica di questo parametro si evidenzia una differenza significativa tra i due gruppi ( $p=0.02$ ).

Analizzando i dati biometrici fetali si evidenzia che nel 40.7% del Gruppo 0 si presentava un Diametro Biparietale (DBP) inferiore al 2.5° percentile mentre lo stesso parametro era espresso nel 84.6% del Gruppo 1 con una differenza significativa statisticamente ( $p=0.04$ ).

La Circonferenza Cerebrale (CC) era inferiore al 10° percentile nel 72.7% del Gruppo 0 e nel 84.6% del Gruppo 1, senza evidenziare una differenza significativa ( $p=0.4$ ).

La Circonferenza Addominale (CA) degli IUGR analizzati era inferiore al 2.5° percentile nel 50% del Gruppo 0 mentre nel 84.6% nel Gruppo 1.

L'analisi statistica del confronto tra i due gruppi per i valori della CA era significativa ( $p=0.04$ ).

La lunghezza del femore (LF) era inferiore al 5° percentile nel 63.6% delle pazienti del Gruppo 0 e nel 84.6% delle pazienti del Gruppo 1 senza una differenza significativa statistica ( $p=0.18$ ).

Analizzando la quantità di liquido amniotico nei due gruppi si è evidenziata la presenza di oligoidramnios nel 25% delle pazienti del Gruppo 0 e nel 53.8% delle pazienti del Gruppo 1.

Il p value è risultato di 0.079 dal confronto dei due gruppi per la presenza di oligoidramnios.

Dai dati ecovelocimetrici si è riscontrata la presenza di un indice di pulsatilità (PI) superiore al 95° percentile per l'Arteria Ombelicale (AO) nel 55.6% del Gruppo 0 mentre nel 70% del Gruppo 1 con un valore di p value=0.45 (non significativo).

La flussimetria ecografia dell'Arteria Cerebrale Media presentava un PI inferiore al 5° percentile nel 35% delle pazienti di Gruppo 0 e nel 38.5% del Gruppo 1 senza una differenza statistica (p=0.84)

La flussimetria ecografica del Dotto Venoso (DV) si presentava patologica, quindi con un indice di pulsatilità venoso (PIV) superiore al 95° percentile nel 6.7% delle pazienti di Gruppo 0 e nel 16.7% di quelle di Gruppo 1.

Anche per il DV non esisteva una differenza significativa dal punto di vista statistico (p=0.41).

DATI NEONATALI	Gruppo 0	Gruppo 1	p
<b>Apgar I min</b>			
≤ 6	14,8%	38,5%	<b>0,05</b>
Mediana (IIQ)	9 (7-9)	8 (5-8)	
<b>Sesso femminile</b>	40,7%	84,6%	<b>0,009</b>
<b>pH mediana (IIQ)</b>	7,33 (7,28-7,35)	7,30 (7,29-7,34)	0,06
<b>Trasferimento in UTIN</b>	63,0%	76,9%	0,37

**Tabella 5.** Caratteristiche neonatali

Nella tabella 4 è riportato il confronto tra i due gruppi analizzati in funzione dei parametri neonatali.

Il 14.8% dei neonati del Gruppo 0 presentava un Apgar inferiore a 6 al primo minuto di vita mentre il 38.5% nel Gruppo 1

Dal confronto dei due gruppi il p value risulta essere non significativo dal punto di vista statistico (p=0.05).

La mediana degli Apgar al 1 minuto risulta essere di 9 per il Gruppo 0 mentre di 8 per il Gruppo 1.

Il valore del ph neonatale alla nascita risulta avere un valore mediano di 7.33 per il Gruppo 0 e di 7.30 per il Gruppo 1 con un valore di confronto statistico di p=0.06 (non significativo).

Il 63% dei neonati del Gruppo 0 è stato trasferito al momento della nascita in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) mentre per il Gruppo 1 il 76.9% dei neonati, senza differenze significative statisticamente (p=0.37).

I neonati del Gruppo 0 erano per il 40.7% di sesso femminile mentre per 84.6% nel Gruppo 1.

L'analisi del sesso neonatale ha evidenziato una differenza significativa dal punto di vista statistico. ( $p=0.009$ ).

Il peso della placenta mediano era di 320 grammi per il Gruppo 0 e di 250 grammi per il Gruppo 1 con un valore di  $p=0.28$  non significativo statisticamente.

## **6.DISCUSSIONE e CONCLUSIONI**

Il ritardo di crescita intra-uterino fetale viene definito come l'incapacità da parte del feto di mantenere il peso atteso per l'epoca gestazionale raggiunta al momento della nascita.

Si definisce IUGR un feto che presenta un peso stimato o un peso alla nascita che risulti essere inferiore al 10° percentile per l'epoca gestazionale (27).

Si stima che la diagnosi di IUGR si riscontri nel 5-10% delle gravidanze ed sia associato ad una significativa mortalità e morbilità nel periodo neonatale ed infantile (28).

I neonati con IUGR, inoltre, sono maggiormente a rischio per patologie cardiovascolari e metaboliche nell'età adulta.(28).

La causa eziopatogenetica legata allo IUGR è ancora poco chiara e sembra su base multifattoriale.

Da questo si comprende quanto sia rilevante il problema dal punto di vista clinico e quanto sia stimolante la ricerca di una precisa patogenesi che possa orientare nell'acquisire test diagnostici precoci al fine di ottimizzare la gestione della gravidanza.

Negli ultimi anni gli studi riportati in letteratura evidenziano che le gravidanze complicate da IUGR presentano un'alterazione a livello istologico placentare.

In tal senso Vedmedovka nel 2011 ha analizzato l'aspetto macroscopico e microscopico delle placente di gravidanza fisiologiche e quelle con restrizione della

crescita endouterina evidenziando la presenza di modificazioni istologiche a carico del secondo gruppo (29).

Numerosi studi hanno individuato svariati pattern istoplacentari correlati allo sviluppo di IUGR, quali ipoplasia villare (riduzione numero e calibro dei villi terminali) con restringimento delle arterie villari, infarti/ischemie villari, trombosi intervillari- vasculiti, villiti, perivilliti, depositi fibrosi perivillari, così come caratteristiche macroscopiche, come ridotto spessore o peso del disco placentare o inserzioni atipiche del cordone (30, 31).

Una riduzione del numero o del calibro dei villi è potrebbe essere causata da un danno vascolare causato da un flusso capillare turbolento, ma microscopiche lesioni in senso ipoplasico dei villi possono essere indipendenti da una alterata vascolarizzazione uteroplacentare (32).

È stata descritta inoltre una correlazione fra una insufficienza della arborizzazione villare e ritardi di crescita con alterata velocimetria Doppler (33), e come questa fosse frequentemente associata a IUGR idiopatici.

Carolyn et al nel 2006 (26) analizzando i differenti studi riportati in letteratura evidenzia come alla base dell'accrescimento fetale vi sia un adeguata ossigenazione fetale negli spazi intervillosi. In tal senso assumerebbe un ruolo fondamentale la vascolarizzazione a livello del distretto utero-placentare ed anche il normale sviluppo placentare. Carolyn sottolinea infatti come il peso fetale sia direttamente correlato al peso placentare (26).

Esistono numerosi studi in letteratura che a vario titolo hanno indagato la correlazione tra il ritardo di crescita fetale e alterazioni istopatologiche placentari, nessuno studio però è mai entrato nel merito di queste ultime, indagando quali possano essere le lesioni correlate ad un peggiore outcome.

Tenuto conto di tutte queste considerazioni generali l'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'influenza di un ridotto sviluppo dell'arborizzazione dei villi terminali sullo sviluppo di un ritardo di crescita, utilizzando come gruppo controllo placentate di feti che hanno sviluppato un ritardo di crescita ma che presentavano come lesione patologica la, ben più frequente, presenza di fenomeni trombotici o zone di ischemia/infarto placentare.

I due gruppi erano infatti di numerosità differente, rappresentando quello con alterazioni in senso ipoplasico circa un terzo delle pazienti del secondo, risultavano essere omogenei in termini di caratteristiche generali materne (razza, età materna, comorbidità).

In particolare non vi erano differenze significative sulla coesistenza o meno di disordini ipertensivi associati allo IUGR, benché in letteratura le lesioni placentari di trombi o infarti siano state messe in correlazione a questi ultimi (35-36).

Un dato anamnestico interessante da considerare è, al contrario la parità delle pazienti. I casi di ipoplasia villare si presentavano maggiormente nelle pazienti nullipare, probabilmente espressione della presenza di fattori costitutivi che influenzino in senso negativo anche il concepimento.

Ancor più significativo di questo aspetto è il riscontro che i feti con una ipoplasia villare che sviluppano IUGR presentano un'evoluzione peggiore che si estrinseca in parti ad epoche più precoci, dati biometrici significativamente peggiori e dati velocimetrici che presentano valori più sfavorevoli (pur questi ultimi non raggiungendo la significatività statistica a causa dell'esiguità del campione oggetto dello studio).

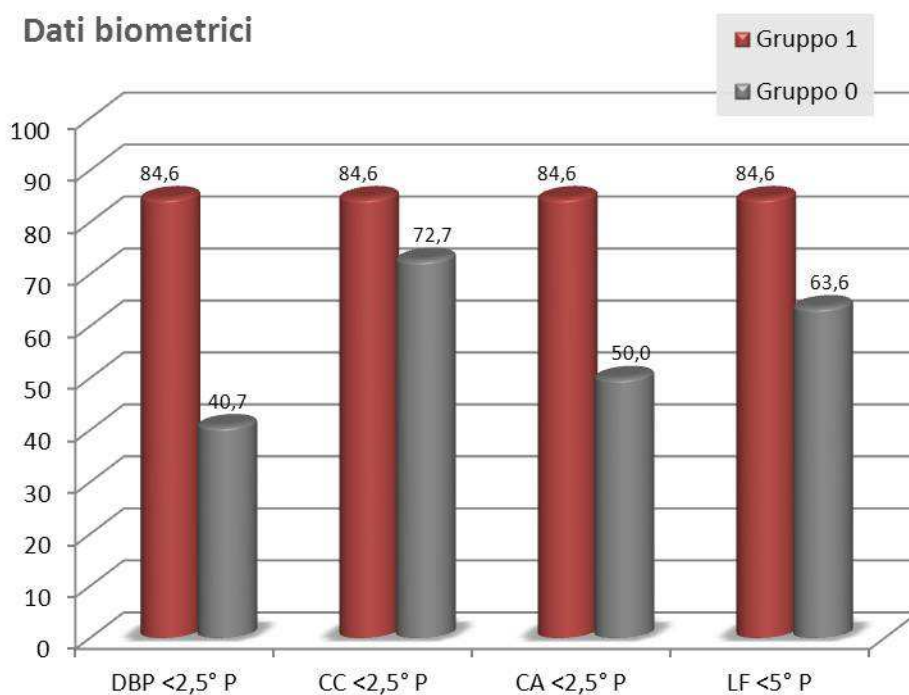
Il parto nel Gruppo 1 infatti si verificava ad un'epoca gestazionale più precoce, invariabilmente con taglio cesareo, espressione di una situazione clinica talmente compromessa da indurre l'intervento medico nonostante i rischi connessi alla prematurità.

Da un confronto dei parametri biometrici emerge infatti una restrizione della crescita significativamente più severa, che si evince sia da una maggiore incidenza di feti con dati biometrici al di sotto dei range di normalità (Grafico 1) che dal dato che la maggior parte dei feti con placente ipoplasiche presentavano dati biometrici  $<2,5^{\circ}\text{C}$ , mentre per il gruppo con esiti di eventi trombotico-ischemici placentari la maggior parte dei feti presentava dati biometrici ai limiti inferiori della norma.

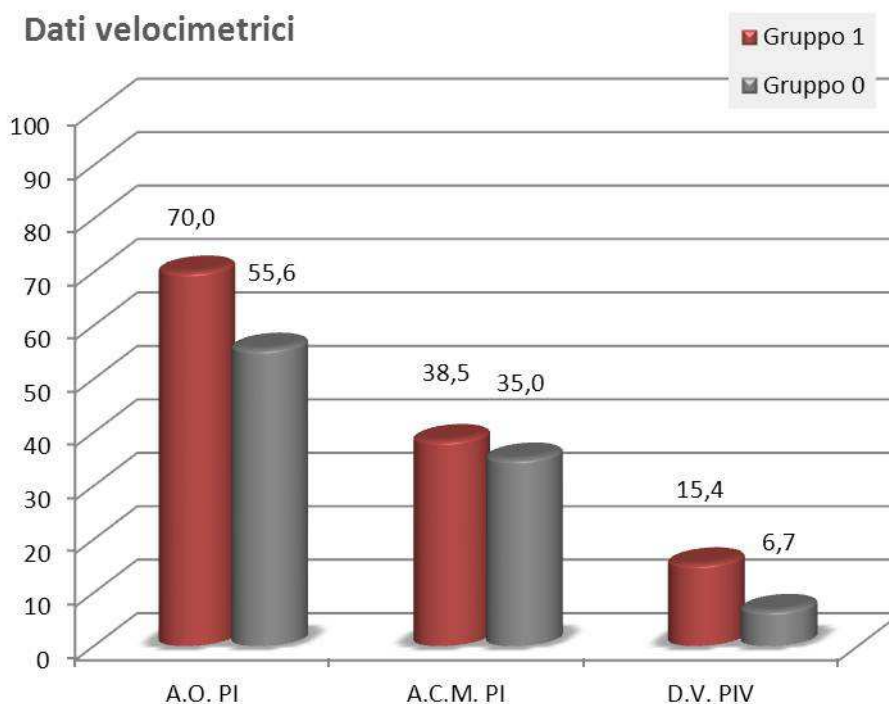
D'altra parte l'ipoplasia villare, come si evince dall'analisi dei parametri ecografici biometrici fetali, si correla più frequentemente ad un tipo di IUGR simmetrico.

Infatti nel Gruppo 1 si evidenzia una riduzione omogenea di DBP, CA e LF al contrario di quanto avviene per il Gruppo 0 in cui l'incidenza di una restrizione della crescita dell'addome è superiore a quella del cranio, il che lascia adito a dedurre che in questi feti si fosse attivato il fenomeno del *brain sparing*, un fenomeno

emodinamico adattivo che restringe il flusso agli organi splancnici al fine di convogliare le risorse nutritizie e di ossigeno agli organi nobili (cuore, encefalo e surreni), che a livello clinico si estrinseca come una riduzione della circonferenza addominale fetale conseguente al depauperamento delle riserve energetiche del tessuto adiposo addominale e del glicogeno epatico.

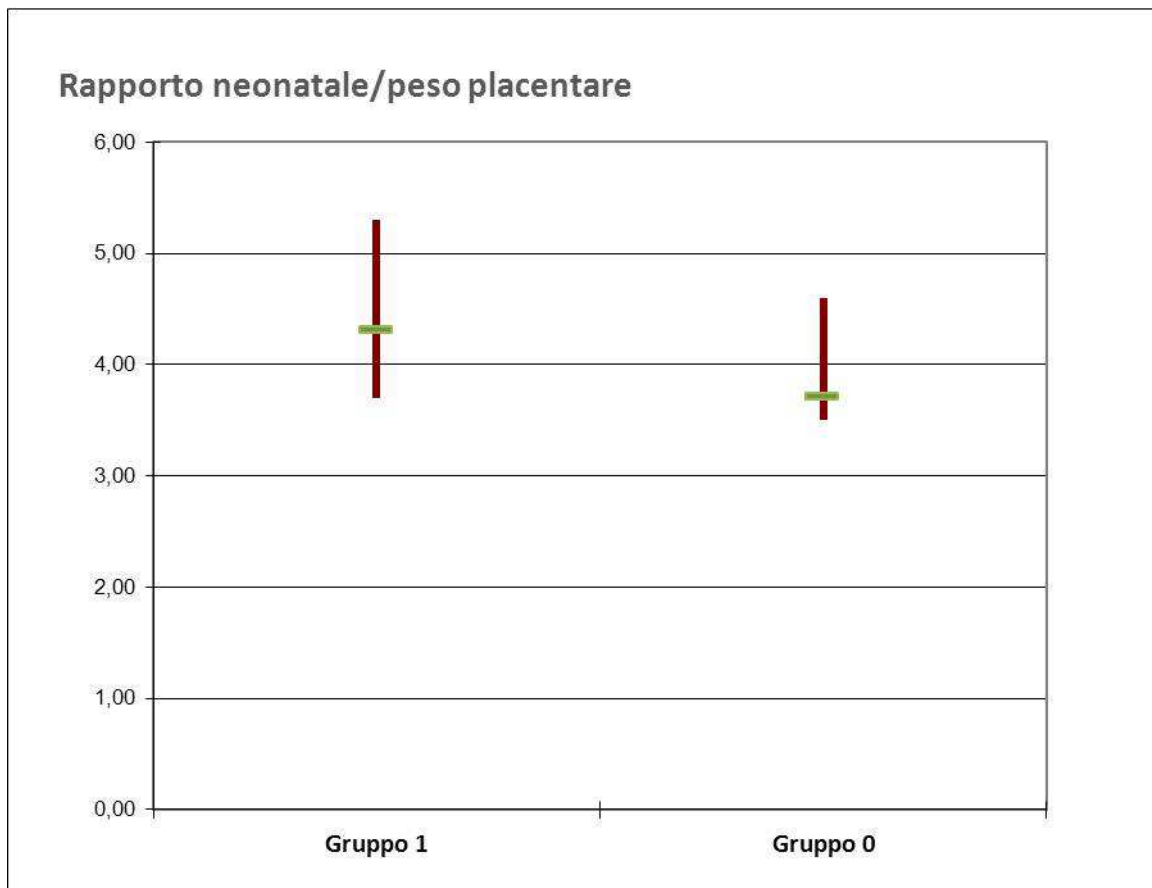


Il confronto dei parametri velocimetrici pur evidenziando un trend solidale con il quadro che si evince dall'esame biometrico, non raggiunge la significatività statistica a causa della scarsa numerosità del campione (Grafico 2).



Anche i dati neonatali confermerebbero una peggiore prognosi degli IUGR nati da pazienti con placente ipoplasiche, con punteggi Apgar significativamente peggiori e, pur senza raggiungere la significatività statistica, pH neonatali peggiori e più frequente necessità di trasferimento del neonato in UTIN.

Non potendo correlare direttamente i pesi neonatali e delle placente a causa della discrepanza di epoche gestazionale al momento del parto, sono stati confrontati i rapporti tra queste due variabili ( $R_{pf/pp}$ ). Il risultato ha mostrato, pur senza raggiungere la significatività statistica a causa dell'esiguità del campione, dei rapporti che sembrerebbero mostrare che a parità di peso placentare il peso del feto sembra minore nei casi con placenta con ipoplasia villare.



Un dato interessante che è emerso dalla disamina dei dati è che vi è una rilevante prevalenza del sesso fetale femminile nel gruppo delle pazienti che presentava una ipoplasia dei villi coriali, mentre nel Gruppo 0 il rapporto maschi/femmine manteneva approssimativamente l'atteso rapporto 1:1 . Già Misra (37) alcuni anni fa aveva osservato come i neonati di sesso femminile con IUGR presentassero un rapporto feto-placentare (FPR) inferiore, ossia a parità di sviluppo placentare la crescita fetale era maggiormente compromessa se il feto era femmina. L'ipotesi formulata era che la crescita di un feto di sesso maschile venga influenzata in maniera più rilevante da fattori extra-placentari, quali quelli ormonali (testosterone). Nessuna analisi nello specifico del istotipo placentare era stata svolta in tale ambito

ma alla luce di quella osservazione è possibile giustificare i dati da noi rilevati. È possibile cioè ipotizzare che feti di sesso maschile, pur con una ipoplasia dei villi coriali, mantengano meglio il loro potenziale di crescita e giungano pertanto in misura inferiore all'attenzione medica.

È pur vero d'altro canto che meccanismi immunitari gender-related sono stati evidenziati in maggior entità a danno del sinciziotrofoblasto di feti di sesso maschile, senza che però venisse concluso un adeguato studio delle basi immunologiche di tale fenomeno (38).

Chiaramente il nostro riscontro si inserisce nel contesto dei meccanismi eziopatogenetici del ritardo di crescita che come ben noto, presentano tutt'oggi molti punti oscuri e ulteriori studi saranno necessari per dipanare l'intreccio di fattori che sottendono questa problematica.

Riassumendo se si dovesse tracciare il profilo del feto che effettua uno sviluppo endouterino sostenuto da una placenta con ipoplasia dei villi, si potrebbe affermare che ricevendo un insulto precoce, presenterà un profilo di crescita gravemente al di sotto della norma, ma armonico (IUGR simmetrico), con gravi alterazioni ecovelocimetriche. Il quadro potrebbe essere così grave da necessitare un espletamento del parto (quasi invariabilmente mediante taglio cesareo) ad epoche gestazionale molto precoci, ampiamente prima del raggiungimento della maturità polmonare, con le logiche implicazioni a breve e lungo termine. Il neonato avrà un adattamento più difficoltoso alla vita extrauterina, e in 3 casi su 4 dovrà essere ricoverato in terapia intensiva.

Se fino a questo punto tale profilo rispecchia quanto riportato dalla letteratura il dato innovativo è che questa serie di problematiche assume caratteristiche nettamente peggiori in correlazione all'istotipo placentare, in quanto queste caratteristiche sono comuni a tutti gli IUGR ma in maniera più attenuata, come si evince dalla valutazione dei feti con eventi ischemico-trombotici della placenta. In questi casi infatti la noxa patogena si era verificata evidentemente in epoche gestazionale più tardive, lasciando spazio ai meccanismi di compenso di ricreare una certa omeostasi, garantendo un migliore outcome fetoneonatale.

Delineato il profilo fetoneonatale, resta da definire il profilo materno al fine di indagare le caratteristiche materne, se ve ne fossero, che predispongano alla ipoplasia villare. Questo aspetto risulta essere stimolante in quanto se da un lato non sono emerse differenze significative circa le caratteristiche generali materne, è interessante notare come la nulliparità preponderante nei casi di ipoplasia villare possa far porre il dubbio di un fattore costitutivo materno che influenzi anche il concepimento.

Inoltre evidenziare le cause e i meccanismi eziopatogenetici che sottendono un iposviluppo della arborizzazione villare è fondamentale ai fini di impostare programmi di screening precoce .

*Prevedere lo IUGR alla CVS.... To be continued*

## **RINGRAZIAMENTI**

Un ringraziamento al Prof. Bacchi Modena ,Roberto, Carla, Daniela per gli insegnamenti e il supporto in tutti questi anni.

Un ringraziamento a Laura il cui aiuto è stato prezioso durante la stesura di questa tesi

## BIBLIOGRAFIA

1. **DANTE BARONCIANI, GAETANO BULFAMANTE, FABIO FACCHINETTI.** *La natimortalità: audit clinico e miglioramento della pratica assistenziale. Il pensiero scientifico editore, Roma. Prima edizione ottobre 2008.*
2. **Froen J., Lardosi J., Thumann et al.** *Restricted fetal growth in sudden intra-uterine unexplained death.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:801-7.
3. **Lubbchenko IO, Hansman C, Dressler M, Boyd.** *Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight at 24 to 42 weeks of gestation.* Pediatrics 1963;32:793-800.
4. **Ferrazzi E, Nicolini U, Kustermann A.** *Routine obstetrics ultrasound: effectiveness of crosssectional screening of fetal growth retardation.* J. Clinical Ultrasound 1986;14:17-22.
5. **Gruenwald P.** *Chronic fetal distress and placental insufficiency.* Biol Neonate 1963;5:215-221.
6. **Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G.** *Fetal nutrition: a review.* Acta Paediatrica 2005; 94(suppl 449):7-13.
7. **Gardosi J., Kady SM., Mc Geown P., Francis A, Tonks A.** *Classification of stillbirth by relevant condition of death (ReCoDe): population based cohort study.* BMJ. 2005;331:1113-7.

8. **Redline R.W.***Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations.*Placenta 2007;18:1-6.
9. **American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).***Placental Pathology.*Atlas of nontumor pathology.First series.Fascicle 3,2004.
- 10.**Fox H,Sebire Nj.***Pathology of placenta.*Third edition.Amsterdam:Saunders Elsevier,2007.
- 11.**Benirschke K,Kaufmann P,Baergen RN.***Pathology of the human placenta.*Fifth Edition. New York: Springer Verlag,2006.
- 12.**Boyd JD, Hamilton WJ.** *The Human Placenta.*Cambridge:Heffer & Sons,1970.
- 13.**Ramsey EM.***The placenta.Human and animal.*New York:Praeger,1982.
- 14.**Torpin R.***The human placenta.*Springfield:Thomas,1969.
- 15.**Shaima M,Almasry,Amr K. Elfayomy.***Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placetae of term idiopathic intrauterine growth restriction..*Tissue and Cell.2012.44:214-219.
- 16.**Thame M,Osmond C,Bennett F, et al.***Fetal growth is directly related to maternal anthrometry and placental volume.*Eur J Clin Nutr. 2004;58:894-900.
- 17.**Clapp JF,III,Schmidt S,Paranjape A et al.***Maternal insulin-like growth factor I leves (IGF-I) reflect placental mass and neonatal fat mass.*Am J Ostet Gynecol.2004;190:730-735.

18. **Laviola L, Perrini S, Belsanti G, et al.** *Intrauterine growth restriction in humans is associated with abnormalities in placental insulin-like growth factor signaling.* *Endocrinology.* 2005;146:1498-1505.
19. **MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, et al.** *Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats.* *Physiol Genomics.* 2004;18:43-50.
20. **Lackman F, Capewell V, Gagnon R, et al.** *Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size birth.* *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:674-682.
21. **Carolyn M, Salafia, MD MS, Adrian K, Charles, Mbchb, Elizabeth M, Maas, BS.** *Placenta and fetal growth restriction.* *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2006;49,2:236-256.
22. **Raio L, Ghezzi F, Cromi A, et al.** *The thick heterogeneous (jellylike) placenta: a strong predictor of adverse pregnancy outcome.* *Prenat Diagn.* 2004;24:182-188.
23. **Doherty CB, Lewis RM, Sharkey A, et al.** *Placental composition and surface area but not vascularization area altered by maternal protein restriction in the rat.* *Placenta.* 2003;24:34-38
24. **Hempstock J, Bao YP, Bar-Issac M, et al.** *Intralobular differences in antioxidant enzyme expression and activity reflect the pattern of maternal arterial bloodflow within the human placenta.* *Placenta.* 2003;24:517-523.

- 25. Carbillon L, Uzan M, Largilliere C, et al.** *Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight.* *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:219-226.
- 26. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, et al.** *Stereological investigation of placenta morphology in pregnancy complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction.* *Placenta.* 2003;24:219-226.
- 27. ACOG.** *Practice bulletin no. 12. Intrauterine growth restriction.* *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72: 85-96.
- 28. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ.** *Severe early intrauterine growth restriction.* *J. Perinatol.* 2004;24:435-40.
- 29. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M.** *Perinatal risk factor for diabetes in later life.* *Diabetes* 2009;58(3):523-6.
- 30. Vadmedovska N, Rezeberga D, Teibe U et al.** *Placental pathology in fetal growth restriction.* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Mar;155(1):36-40
- 31. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O et al.** *Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency.* *Placenta.* 2009 Dec;30(12):1058-64.
- 32. Salafia CM, Charles AK, Maas EM.** *Placenta and fetal growth restriction.* *Clin. Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):236-56.

33. **Galan HL, Anthony RV, Rigano S et al.** *Fetal hypertension and abnormal Doppler velocimetry in an ovine model of intrauterine growth restriction.* Am J. Obstet Gynecol. 2005;192:272–279.
34. **Almasry SM, Eldomiaty MA, Elfayomy AK, Habib FA et al.** *Structural analysis of human placental stem and terminal villi from normal and idiopathic growth restricted pregnancies.* J Mol Histol. 2012 Jun;43(3):263-71.
35. **Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN et al.** *Increased frequency of the hypofibrinolytic 4G/4G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in women with obstetric complications.* Obstetrics and Gynecology 2001; 97: 44–48.
36. **Yamada N, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K et al.** *The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia.* Journal of Human Genetics 2000; 45: 138–141.
37. **Misra DP, Salafia CM, Miller RK et al.** *Non-Linear and Gender-Specific Relationships Among Placental Growth Measures and The Fetoplacental Weight Ratio.* Placenta 30 (2009) 1052–1057.
38. **Ghidini A, Salafia CM.** *Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity.* BJOG. 2005 Feb;112(2):140-4.