

ASFISSIA FETALE INTRA-PARTUM NELLA CLINICA OSTETRICA DELL'UNIVERSITÀ DI BOLOGNA: ANALISI CRITICA DEGLI ULTIMI 4 ANNI

Tullio Ghi^a, Susanna Giunchi^a, Gianluigi Pilu^a, Francesco Mollo^a,
Laura Michelacci^a, Gina Ancora^b, Silvia Soffritti^b, Fabrizio Sandri^b,
Guido Cocchi^b, Giuseppe Pelusi^a.

^a Clinica Ostetrica e Ginecologica. ^b Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia.
Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna.

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Tullio Ghi
Istituto "P. Sfameni" - I Clinica Ostetrica-Ginecologica, Università di Bologna
Via Massarenti 13 - 40138 Bologna
tel: +39 051 636 4411; fax: +39 051 301994; e-mail: tullioghi@yahoo.com

ABSTRACT

The causal relationship between intra-partum hypoxia and adverse perinatal outcome is debated. The aim of this study is to provide recent figures from a Teaching Hospital. Among all singleton infants delivered at term with no evidence of congenital anomalies, those who died intra-partum or were transferred to Neonatal Intensive Care Unit (NICU) with a diagnosis of encephalopathy were considered as cases of intra-partum asphyxia. From January 2000 to December 2003, out of 14331 singleton deliveries 27 cases of intra-partum asphyxia were observed (0.18 %), including 2 intra-partum deaths (0.01 %) and 25 admissions to NICU (0.17 %), with subsequent death occurring in 2 of this latter group (0.01 %). Among the 27 neonates suffering asphyxia, acute accidents were documented in 8 cases (including 2 cases of abruptio placentae and cord prolapse), and meconium stained fluid in 8 (27 %). In the same group, Caesarean section or ventose were performed in 15 (55 %) and 4 (15 %) cases respectively. The occurrence of perinatal sequelae exclusively due to intra-partum asphyxia is rare in a Tertiary care Centre. With some exceptions, a causal event for asphyxia during labour is rarely encountered.

Parole chiave: *asphyxia, encephalopathy, intra-partum death*

RIASSUNTO

L'asfissia intra-partum è una causa riconosciuta ma controversa di esito perinatale avverso. Lo scopo di questo studio è fornire dati epidemiologici relativi alla attività di un Policlinico Universitario. Tra i nati singoli a termine e normoconformati, le morti intra-partum ovvero i nati vivi trasferiti nell'Unità di Terapia Intensiva con diagnosi di encefalopatia, sono stati inquadrati come probabili casi di asfissia intra-partum. Da Gennaio 2000 a Dicembre 2003, su 14331 parti singoli, i casi di probabile asfissia intra-partum sono stati complessivamente 27 (0.18 %): 2 morti intra-partum o perinatali (0.01 %) e 25 neonati trasferiti in neonatologia (0.17 %), di cui 2 deceduti successivamente (0.01 %). Tra i 27 nati con probabile asfissia intra-partum, eventi acuti sono stati documentati in 8 casi (tra cui 2 casi di distacco di placenta e di prolasso di funicolo), e liquido fortemente tinto di meconio in 7 (26 %); il parto cesareo o operativo è stato eseguito rispettivamente in 15 (55 %) e 4 (15 %) di questi casi. L'incidenza di sequele severe da asfissia intra-partum nei nati a termine normoconformati è bassa in un ospedale di terzo livello. Incidenti acuti in travaglio alla base dell'asfissia sono documentabili in una minoranza di casi.

Parole chiave: *asfissia, encefalopatia, morte intra-partum*

INTRODUZIONE

L'asfissia fetale intra-partum è tra le cause riconosciute di mortalità perinatale e disabilità motoria infantile a lungo termine (paralisi cerebrale). La prevalenza di questa complicazione in gravidanze non selezionate è di circa di 5-8 casi ogni 1000 parti (1). Considerando solo i nati singoli presso il termine di peso appropriato e privi di anomalie congenite la frequenza dell'asfissia intra-partum è significativamente più bassa (1/1000). Da un punto di vista clinico, un'asfissia acuta intra-partum può determinare la morte oppure un quadro di sofferenza generalizzato ad esordio precoce noto come encefalopatia ipossico-ischemica. L'incidenza di questi quadri non ha subito significative diminuzioni negli ultimi anni, nonostante l'introduzione della cardiocografia e la pratica diffusa del monitoraggio continuo intra-partum (2). Contrariamente a quanto ritenuto in passato, i quadri di encefalopatia

neonatale non riconoscono nell'asfissia intrapartum una causa esclusiva ed anzi diversi Autori hanno recentemente sottolineato che solo una esigua percentuale di queste complicazioni perinatali sembrano riconducibili solo ad un evento asfittico durante il travaglio di parto (3, 4). Alcuni (3) hanno suggerito i criteri per identificare i casi di encefalopatia perinatale dovuti ad asfissia intra-partum acuta ed esclusiva: 1) evento sentinella ipossico; 2) alterazioni del tracciato cardiocografico (CTG) solo dopo l'evento sentinella; 3) Apgar < 7 dopo 5 minuti; 4) pH < 7 alla nascita; 5) neuro-imaging suggestivo di evento recente; 6) Insufficienza multiorgano del neonato. Gli Autori ritengono che solo in presenza di tutti questi elementi è ragionevole supporre che la causa di un quadro di encefalopatia perinatale o paralisi cerebrale sia rappresentata da un accidente ipossico occorso durante il parto ad un feto altrimenti sano. Sostengono inoltre che applicando rigidamente questi criteri di causalità non più del 30% dei casi di encefalopatia perinatale o non più del

10% dei casi di paralisi cerebrale infantile sono dovuti ad un'asfissia intra-partum acuta ed esclusiva. Sulla base di queste esperienze, sembra ragionevole supporre come sostenuto da diversi Autori (4-6) che l'encefalopatia perinatale ipossico-ischemica sia nella maggior parte dei casi conseguenza di uno stato di sofferenza protratto, iniziato prima del parto. Anche nei casi apparentemente a basso rischio infatti (nati singoli, a termine, normoconformati, e di peso appropriato), l'insulto cerebrale al feto verosimilmente occorre prima del travaglio di parto ma si rivela clinicamente durante il parto stesso.

Lo scopo di questo lavoro è valutare in modo retrospettivo i casi di encefalopatia perinatale imputabili ad asfissia acuta intra-partum certa o probabile e registrati in un ampio periodo di osservazione presso il nostro Policlinico Universitario.

MATERIALI E METODI

Mediante consultazione dei registri di Sala Parto sono stati identificati i casi di encefalopatia perinatale da asfissia intra-partum acuta ed esclusiva registrati nella Clinica Ostetrica dell'Università di Bologna tra il 2000 e 2003. I criteri di selezione sono stati i seguenti: a) morte fetale intra-partum o insorgenza entro 24 ore dal parto di un quadro compatibile con encefalopatia ipossico-ischemica (Tabella I); b) punteggio di Apgar

Tabella I. Definizione di encefalopatia neonatale

- Mancato avvio e/o incapacità a mantenere il respiro spontaneo
- Alterazioni dello stato di coscienza
- Riduzione del tono e/o riflessi
- Convulsioni

<7 a più di 5 minuti dal parto; c) neuroimaging neonatale (Ecografia) suggestivo di danno cerebrale recente; d) quadro clinico-laboratoristico-strumentale neonatale suggestivo di insufficienza multi-organo (MOF), mentre i criteri di esclusione adottati sono stati: a) parti gemellari; b) presenza di malformazioni o malattie neonatali congenite; c) epoca gestazionale al parto <37 settimane compiute; d) peso neonatale <2500 grammi.

Di tutti i casi di encefalopatia perinatale da sospetta asfissia intra-partum acuta ed esclusiva sono stati considerati i diversi parametri come un evento sentinella ipossico peri- o intra-partum (rottura d'utero, distacco intempestivo di placenta, prolasso di funicolo, ecc.), la rottura prematura prolungata (>18 ore) delle membrane, l'aspetto del liquido amniotico al momento della rottura delle membrane, la febbre materna intra-partum, la rotazione sacrale dell'occipite fetale, la modalità del parto (vaginale spontaneo, vaginale con ventosa, taglio cesareo), l'aspetto del tracciato cardiocografico: tipo di alterazione, esordio e durata in relazione al partogramma.

Per ogni caso il tracciato CTG intra-partum è stato valutato retrospettivamente da due Autori (T.G. e G.P.) e classificato in accordo alle linee-guida del RCOG come normale, non rassicurante o patologico (7).

Il pH del sangue arterioso cordonale non è stato incluso tra i criteri di selezione dei casi di asfissia in quanto la sua determinazione presso la nostra Clinica si è resa disponibile solo nell'ultimo periodo dello studio. Per ogni caso di encefalopatia ipossico-ischemica neonatale è stata eseguita dai pediatri una valutazione di severità in accordo alla classificazione clinica-elettroencefalografica suggerita da Sarnat (8) (Tabella II).

Tabella II. Classificazione di Sarnat (8)

CLASSE I	Ipervigilanza, accentuazione dei riflessi di allungamento e di Moro; aumento del tono simpatico EEG normale
CLASSE II	Ottundimento, Ipotonia, Iperflessione distale, convulsioni multifocali EEG: pattern periodico, preceduto da attività continua delta
CLASSE III	Stupore, Flaccidità, soppressione delle funzioni del tronco cerebrale e autonome. EEG: isopotenziali, con scariche periodiche

RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2003, presso la nostra Clinica Ostetrica sono stati registrati 14520 parti, di cui 9851 parti vaginali spontanei (67.8 %), parti singoli sono stati 14331 (98.6 %) (Tabella III).

In 34 casi (0.2 %) il parto è stato espletato previa dimostrazione ecografica dell'assenza del battito cardiaco fetale. Tra i restanti 14486 parti sono da annoverare 40 casi (0.27 %) di morti intra-partum o perinatali precoci (entro 24 ore dal parto). La maggior parte di questi eventi (n = 38) ha riguardato feti iposviluppati, affetti da malformazioni, nati pre-termine e/o gemelli. In questa popolazione ad alto rischio la prevalenza dei casi di encefalopatia perinatale non è stata valutata in quanto non prevista dagli obiettivi dello studio.

Tabella III.

Dati riassuntivi dell'attività di sala parto negli anni 2000-2003

Anno	Parto spontaneo	Parto operativo	Taglio Cesareo	Totale	Parti gemellari
2000	2719	44	1031	3794	44
2001	2451	55	1045	3551	49
2002	2386	71	1091	3548	41
2003	2295	101	1231	3627	55
Totale	9851(67.8%)	271(1.9%)	4398(30.3%)	14520	189(1.3%)

Nel gruppo di gravidanze a basso rischio, i casi di encefalopatia perinatale da probabile asfissia intra-partum, secondo la definizione utilizzata in questo studio, sono stati complessivamente 27 (0.18 %). Tra questi, 2 neonati sono deceduti intra-partum e 25 sono stati trasferiti in neonatologia. Di questi ultimi, 2 sono deceduti successivamente e i restanti 23 sono vivi ed in follow-up. A una distanza media di 30 mesi dal parto (range 4-42), esiti neurologici riconducibili a paralisi cerebrale sono stati verificati in tre casi (12 %).

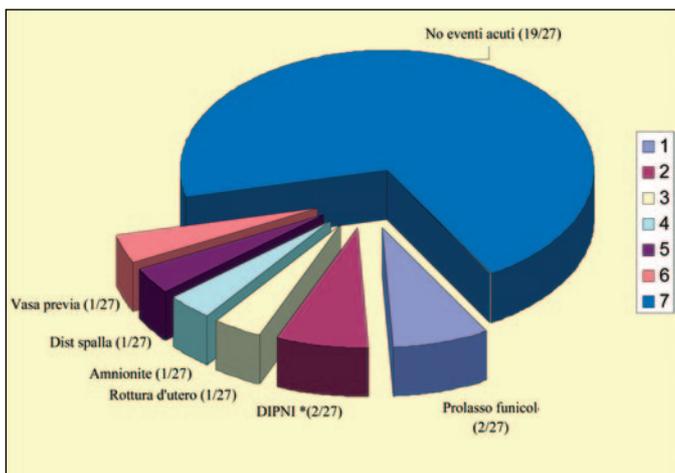
Nel gruppo dei 27 nati con probabile asfissia intra-partum acuta ed esclusiva, il parto è stato espletato mediante taglio cesareo urgente o ventosa ostetrica rispettivamente in 13 (48 %) e 4 (15 %) casi. Un evento sentinella di tipo ipossico è stato chiaramente documentato in 8 parti (29.7 %), inclusi due casi di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita (DIPNI) e due di prolasso di funicolo (Figura 1).

Tra le altre variabili considerate nei 27 casi di probabile asfissia intra-partum, la rotazione sacrale dell'occipite, la rottura prematura e prolungata delle membrane, la febbre materna in travaglio sono risultati infrequenti mentre il liquido amniotico tinto di meconio è stato di comune riscontro (8/27, 29.7 %) (Figura 2).

L'analisi retrospettiva del tracciato CTG intra-partum ha evidenziato un

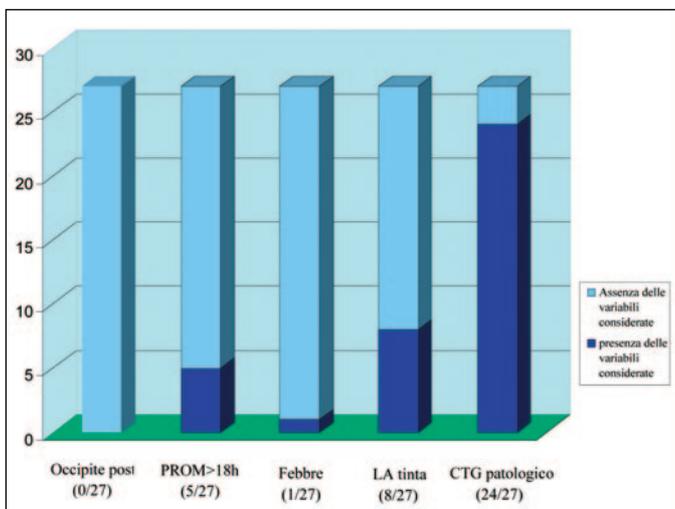
andamento dell'attività cardiaca fetale atipico nella totalità dei casi: tale andamento è risultato inquadrabile come patologico in 24 feti su 27 (88 %), mentre nei restanti tre le caratteristiche del tracciato erano classifi-

Figura 1. Prevalenza e tipo di eventi acuti sentinella nei 27 casi di asfissia acuta intra-partum



*DIPNI: distacco intempestivo di placenta normalmente inserita.

Figura 2. Prevalenza dei principali fattori di rischio intra-partum nei 27 casi di encefalopatia neonatale



PROM: rottura prematura delle membrane; LA: liquido amniotico; CTG: cardiocografia

cabili come non rassicuranti.

Nell'inquadramento secondo Sarnat dei 25 nati vivi con encefalopatia ipossico-ischemica, i pediatri hanno identificato 15 casi classificabili come I stadio, 7 come II stadio, 3 come stadio III. Di questi ultimi, due sono deceduti, mentre il terzo è affetto da paralisi cerebrale.

L'ecografia transfontanellare eseguita entro 24 ore dal parto ha evidenziato nella maggiorparte dei casi iperecogenicità periventricolare o parenchimali, compatibili con danno ipossico recente (15/25, 60 %). Nei casi restanti, in associazione a segni ecografici di danno recente (aumentata ecogenicità cerebrale per fenomeni di edema) sono stati documentati reperti atipici non correlabili in modo esclusivo ad un danno ipossico recente, quali leucomalacia periventricolare, atrofia parenchimale, dila-

tazione dell'asse ventricolare.

DISCUSSIONE

Il nostro studio conferma che le complicazioni perinatali da asfissia intra-partum hanno una limitata incidenza tra le gravidanze a basso rischio e riguardano in larga misura i nati con fattori di predisposizione all'encefalopatia già presenti prima del parto. Numerosi fattori di rischio ante-partum per l'encefalopatia ipossico-ischemica sono stati riportati e tra questi, l'iposviluppo fetale, la prematurità, la presenza di anomalie congenite, la gemellarità, la post-maturità, alcune complicazioni materne aumentano notevolmente il rischio di esito neonatale avverso (9). Escludendo dalla nostra casistica i nati con fattori di predisposizione all'encefalopatia già noti prima del parto, la prevalenza delle complicazioni perinatali ipossico-ischemiche è risultata sovrapponibile a quanto riportato da altri Autori. Nell'arco degli ultimi quattro anni, il tasso di complicazioni ipossiche tra i nati a termine di normali dimensioni e morfologia è stato circa di 2 casi su 1000, contro una prevalenza riportata nella popolazione non selezionata di circa 5-8 casi su 1000 (1). Nella nostra esperienza l'associazione dell'asfissia con alcuni fattori di rischio intra-partum precedentemente riportati (10), è risultata infrequente. Infatti in nessuno dei casi di encefalopatia perinatale registrati il feto presentava al parto l'occipite posteriore, e altre condizioni quali la rottura prolungata delle membrane o la febbre intra-partum hanno mostrato un legame sporadico con il verificarsi dell'encefalopatia perinatale. Viceversa, la presenza di meconio nel liquido amniotico si è confermato come uno dei fattori più pesantemente associati con un esito perinatale avverso. Circa una volta su tre, l'esordio clinico dell'encefalopatia ipossico-ischemica si è accompagnato al riscontro di liquido amniotico fortemente tinto di meconio. Questo dato, peraltro di comune riscontro anche nelle gravidanze fisiologiche, si conferma come uno dei predittori più potenti di esito perinatale avverso, anche se risulta ancora poco chiaro il legame fisiopatologico con l'asfissia intra-partum. E' incerto infatti se il meconio nel liquido amniotico testimoni un'ipossia fetale severa o se sia esso stesso a causarla (11). Non è sorprendente il tasso elevato di tagli cesarei o applicazioni di ventosa tra i casi di asfissia intra-partum; in realtà, come riportato da alcuni autori (8), in un gruppo con encefalopatia ipossico-ischemica da probabile asfissia intra-partum acuta ed esclusiva il ricorso al taglio cesareo è spesso disatteso anche quando sembrano sussistere criteri uniformi per un rapido espletamento del parto. Non è da escludersi perciò che il ricorso al taglio cesareo anche nei casi della nostra serie in cui il parto è avvenuto per le vie naturali avrebbe potuto prevenire l'insorgere della sofferenza perinatale di tipo ischemico.

Come atteso, anche nel nostro studio l'encefalopatia neonatale ha presentato una prognosi severa a breve e lungo termine con un tasso del 15 % (4/27) di mortalità perinatale e del 13 % (3/23) di paralisi cerebrale tra i nati dopo asfissia intra-partum presumibilmente acuta ed esclusiva. In realtà, però, anche escludendo le gravidanze con complicazioni note ante-partum, l'attribuzione causale dell'encefalopatia perinatale ad una ipossia acuta ed esclusiva durante il travaglio di parto risulta problematica. Nella nostra casistica, i criteri per correlare causalmente l'encefalopatia perinatale all'asfissia intra-partum non vengono soddisfatti in tutti i casi. Infatti, solo nel 30 % dei casi (8/27) è stato ad esempio possibile documentare con certezza un evento sentinella ipossico durante il travaglio di parto. Inoltre, l'analisi retrospettiva della cardiocografia intra-partum ha evidenziato tracciati non classificabili come patologici in tre dei 27 casi. Infine in 10 dei 25 nati vivi con encefalopatia ipossico-ischemica, i reperti ecografici non erano chiaramente indicativi di asfissia intra-partum acuta ed esclusiva.

Di recente alcuni (12) hanno utilizzato la Risonanza Magnetica in 351 nati a termine normoconformati con encefalopatia o convulsioni isolate riscontrando segni suggestivi di insulto ipossico acuto nella maggior parte dei casi (80 % e 69 % rispettivamente). In un numero esiguo questi reperti coesistevano con altri indicativi di un danno ipossico precedente al travaglio. Tuttavia nella definizione dei casi di probabile asfissia i criteri utilizzati da Cowan differiscono da quelli precedentemente proposti e utilizzati nel nostro studio (non menzione della presenza di eventi acuti intra-partum e della loro relazione temporale con le alterazioni cardiocografiche; non esclusione delle infezioni neonatali). Inoltre gli stessi Autori concludono che i loro risultati non consentono di escludere che fattori antepartum o genetici possano predisporre alcuni feti apparentemente sani ad un insulto perinatale.

Sembra dunque che l'encefalopatia perinatale sia dovuta ad insulto ipossico intra-partum che si sovrappone ad una condizione nota o più spesso insospettabile di sofferenza pregressa, e colpisca feti che arrivano alla fase critica del travaglio già in parte compromessi. Peraltro, il travaglio di parto rappresenta un test difficilmente superabile per feti che vi giungano già provati in modo subacuto o cronico da un insulto precedente, in quanto è la fase in cui ad un incremento della domanda metabolica fetale corrisponde una diminuzione dell'apporto materno di ossigeno per l'ostruzione fasica del letto vascolare dovuta alle contrazioni uterine. Il problema principale sta nella selezione ante-partum dei feti già indeboliti da una sofferenza pregressa e latente e più predisposti perciò ad un danno ipossico durante la fase critica del travaglio di parto. E' plausibile supporre, se pur da dimostrare, che indirizzando questi feti al taglio cesareo elettivo si potrebbero prevenire la maggior parte dei casi di asfissia

intra-partum. La selezione ante-partum dei feti apparentemente sani ma con un rischio aumentato di asfissia è oggi in gran parte non realizzabile. L'impiego della flussimetria Doppler delle arterie uterine nei feti piccoli per l'epoca di amenorrea, ma in buon compenso (Doppler ombelicale e cardiocografia normale) ha fornito dei dati interessanti. Infatti in più di uno studio il riscontro di aumentata pulsatilità utero-placentare è apparso correlare in modo stretto con il rischio di taglio cesareo di emergenza e di trasferimento in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) (13, 14), suggerendo l'opportunità del taglio cesareo (TC) elettivo in tutti i casi con biometria fetale ai limiti inferiori se coesistono resistenze uterine aumentate. Altri Autori, utilizzando estensivamente prima del parto la CTG computerizzata in gravidanze non selezionate apparentemente fisiologiche, hanno riportato valori di variazione a breve termine più bassi nei feti che poi hanno sviluppato complicazioni durante il travaglio di parto (aumentato tasso di TC e di trasferimenti in TIN) (15, 16). Probabilmente utilizzando su vasta scala queste metodiche, separatamente o in combinazione tra esse, è possibile identificare ante-partum i feti resi più vulnerabili al parto da sofferenza cronica e pregressa. La limitazione principale di questo studio è rappresentata dall'indisponibilità del pH neonatale per la definizione dei casi di asfissia. Infatti pur essendo il pH arterioso del cordone ombelicale uno dei criteri per la diagnosi di encefalopatia ipossico-ischemica, l'impossibilità tecnica di procedere alla sua determinazione ha impedito di utilizzarlo per la selezione dei casi. Gli altri parametri di definizione clinici e strumentali sono stati verificati in tutti i casi ai fini dell'inquadramento come encefalopatia perinatale ipossico-ischemica da probabile asfissia intra-partum acuta ed esclusiva.

BIBLIOGRAFIA

1. MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al. The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 1:524-39.
2. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, et al. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *NEJM* 1996; 334: 613-9.
3. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy international consensus statement. *BMJ* 1999; 16:1054-9.
4. Perlman JM. Intrapartum Hypoxic- ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 1997; 99:851-9.
5. Low JA. Determining the contribution of asphyxia to brain damage in neonate. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 276-86.
6. Low JA, Pickersgill H, Killen H, et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia term pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2001; 184:724-30.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of electronic fetal Monitoring. Evidence-based clinical guideline number 8, 2001.
8. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696-705.
9. Badawi N, Kurinczuk J, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1549-53.
10. Badawi N, Kurinczuk J, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1554-8.
11. Kats VL, Bowen WA. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:71.
12. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. Origin and timing of brain lesion in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361:736-42.
13. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, et al. Uterine and fetal cerebral doppler predict the outcome of third-trimester small for gestational age fetus with normal umbilical artery doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:225-8.
14. Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, et al. Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks' gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1007-11.
15. Bellver J, Perales A, Matiques V, et al. Can antepartum computerized cardiocography predict the evolution of intrapartum acid-base status in normal fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 267-71.
16. Valensise H, Arduini D, Giannini F, et al. Role of antepartum computerized fetal heart rate analysis in the prediction of fetal distress during labour. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:129-34.