

# INDAGINE SULLE MORTI FETALI ENDOUTERINE: INCIDENZA E CAUSE RISCONTRATE NEL PERIODO 1994-2006

Antonella Barbati, Daniela Fratini\*, Maria Grazia Cacace\*, Luciano Liotta, Gian Carlo Di Renzo

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Sanità Pubblica. \*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Perugia

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott.ssa Antonella Barbati

Sezione di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche e Sanità Pubblica, Policlinico Monteluce

Via Brunamonti 51, 06100 Perugia (PG) Italia

tel: +39 075 5783287; fax: +39 075 5725088; e-mail: abarbati@med.unipg.it

## ABSTRACT

In the last decades, improvements in perinatal care have significantly decreased the early neonatal mortality rate, but a comparable reduction on the antenatal mortality was not observed. In order to evaluate the trend of its incidence in our territory, a retrospective study was carried out: all cases of intrauterine fetal deaths, occurring at our Department, between January 1994 and December 2006, were included. The inclusion criteria were: gestational age  $\geq$  22 weeks and no sign of life at birth. The study population consisted of 217 stillbirths among 22133 births. The overall fetal death rate (per 1000 births) was 9,8; 9,2 and 12,7 for Italian and non Italian pregnant women, respectively. The difference was not statistically significant, but the incidence evaluated separately along the 13 years showed an opposite trend: negative for Italian, positive for foreign pregnant women. The causes of death, identified as maternal diseases, placental pathologies, umbilical cord abnormalities, fetal anomalies and unclassified (no information available, no relevant condition identified) in the single and multiple pregnancies, separately, showed some significant differences for the two groups. Although several conditions have been linked to stillbirth, it is difficult to define the precise etiology in many cases.

**Key words:** *intrauterine fetal death; incidence; causes.*

## RIASSUNTO

La morte fetale endouterina (MEF), oltre a rappresentare un evento devastante per la madre da un punto di vista emotivo, rappresenta un problema rilevante per la mortalità perinatale. Al fine di valutare l'andamento di questo evento nella popolazione di gestanti afferenti al Policlinico di Perugia, abbiamo eseguito uno studio retrospettivo in un periodo di 13 anni, dal 1994 al 2006. Su un totale di 22133 parti abbiamo riscontrato 217 MEF con una incidenza globale della natimortalità pari a 9,8 per mille nati, calcolata per ogni singolo anno questa oscillava intorno all'8-10 per mille, mostrandosi abbastanza costante nel tempo. Separatamente, l'incidenza nelle gestanti italiane e straniere risultava rispettivamente pari a 9,2 e 12,7 per mille nati, non mostrando differenze statisticamente significative. L'andamento delle incidenze calcolate separatamente in ciascun gruppo per ogni singolo anno, evidenziava 2 diverse linee di tendenza: una positiva per le gestanti straniere ed una negativa per quelle italiane. Dalla classificazione delle cause di morte in: materne, placentari, ombelicali, fetali e non classificabili, valutate per le gravidanze singole e le plurime emergevano alcune differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi. È da tener presente, però che in più casi, i quadri patologici spesso sono riconducibili a più concause rimanendo difficile l'identificazione di una sola entità eziologica.

**Parole chiave:** *morte fetale endouterina; incidenza; cause.*

## INTRODUZIONE

La morte del feto, all'interno della cavità uterina, rappresenta un tragico epilogo della gravidanza, gravato da un forte coinvolgimento emotivo sia da parte della madre che di tutta la famiglia. Nella legislazione vigente in Italia, la differenza tra "nato morto" e "aborto" è posta a 180 giorni (25 settimane e 5 giorni compiuti) di età gestazionale; la definizione di aborto si lega solo al concetto di durata della gravidanza e dà per scontato la non vitalità del prodotto di concepimento. Questo se espulso senza vitalità, dal

181° giorno in poi è considerato nato morto. In realtà, spesso ormai si possono verificare casi in cui il feto può nascere vivo prima del 180° giorno di gestazione; pertanto è opportuno abbassare questo limite almeno alla 22° settimana (1). Il "cut off" stabilito per definire l'aborto è comunque diverso nei vari paesi; a partire dal 1989, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per ovviare al criterio temporale ha proposto di introdurre il limite di peso in sostituzione dell'età gestazionale, definendo "aborto" l'espulsione di un feto morto di peso inferiore ai 500 grammi, e "nato morto" quello di peso superiore, indipendentemente dall'età gestazionale.

L'incidenza della natimortalità viene espressa generalmente come numero di nati morti per mille nati (nati morti+nati vivi). Quando invece, un nato vivo con peso maggiore ai 500 grammi muore entro 7 giorni, si parla di mortalità neonatale precoce. Natimortalità e mortalità neonatale precoce costituiscono insieme la mortalità perinatale. L'andamento di quest'ultima negli ultimi decenni, evidenzia un decremento dovuto essenzialmente ad una riduzione della mortalità neonatale (2).

All'interno della natimortalità, la riduzione maggiore si è avuta a carico della mortalità intra-partum, soprattutto grazie al miglioramento delle tecniche di assistenza ostetrica che hanno permesso di prevenire le complicanze legate al travaglio e al parto (3). La mortalità ante-partum invece, non avendo subito decrementi sostanziali, si impone come un problema di forte attualità che richiede certamente più attenzione rispetto a quanto ne abbia avuta in passato.

## FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA

Così come in altre patologie, anche nelle MEF sono identificabili fattori di rischio che possono influire negativamente il decorso della gravidanza contribuendo ad un esito infausto (4, 5); essi possono essere riconducibili a varie condizioni, preventivabili e non. La loro individuazione è importante per l'attuazione di programmi di prevenzione (6); un elenco dei principali fattori di rischio è riportato in tabella I.

**Tabella I** – Fattori di rischio per le morti fetali endouterine

FATTORI DI RISCHIO	
PREVENTIVABILI	NON PREVENTIVABILI
Condizioni socio-economiche	Razza (donne Afro-americane)
Fumo di sigaretta	MEF progresse
Assunzione di alcool	Sesso maschile del feto
Aumento ponderale in gravidanza	Ritardo di crescita fetale intrauterino
Gravidanza protratta	Gravidanza multipla
Assistenza inadeguata durante la gravidanza	Età materna inferiore a 15 o superiore a 35 anni

Per quanto riguarda l'eziologia (7-11), le cause responsabili delle morti fetali endouterine, possono essere riconducibili principalmente a tre tipi di patologie di diversa origine:

- 1) materna;
- 2) annessiale;
- 3) fetale.

Ciò nonostante, rimane una discreta percentuale di morti fetali per le quali non si trova un nesso causale con i suddetti gruppi e pertanto vanno a costituire il gruppo delle "morti endouterine inspiegate" (12-14). Lo scopo del presente studio è stato quello di conoscere l'incidenza e la variabilità della morte endouterina fetale verificatesi presso il Policlinico di Perugia, nel periodo 1994-2006.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in modalità retrospettiva: sono stati analizzati tutti i casi di MEF che si sono verificati nel periodo compreso tra il 1994 ed il 2006 presso le Strutture Complesse di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Monteluce di Perugia.

Per risalire alle cartelle delle pazienti la cui gravidanza era esitata in MEF, sono stati consultati i registri della sala parto relativi agli anni interessati. I casi utili allo studio, sono stati individuati utilizzando due parametri: 1)

Indice di Apgar = 0; 2) Settimana di gestazione  $\geq$  di 22.

Alla consultazione, per ogni singola paziente sono stati raccolti i dati relativi a: Età materna, Parità, Settimana di gestazione, Sesso del feto, Peso e lunghezza del feto, Peso della placenta, Patologie materne coesistenti, Causa di morte. Quest'ultima veniva ricavata dai referti dell'anatomia patologica basati sull'esame istologico delle annessi (placenta e funicolo) e sull'autopsia del feto. Individuate le cause specifiche delle MEF si è proceduto a classificarle in 4 gruppi principali:

- 1) patologie materne;
- 2) patologie degli annessi;
- 3) patologie del feto;
- 4) morti per causa non nota.

L'incidenza delle MEF per ogni anno veniva valutata in rapporto al numero totale dei nati per l'anno in considerazione. Inoltre separatamente veniva calcolata l'incidenza relativa ai nati morti da gravide italiane e da gravide straniere.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test  $\chi^2$ , con la correzione di continuità di Yates, la soglia di significatività è stata fissata a  $p=0.05$ . I calcoli sono stati eseguiti con SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chigago, USA, 2004).

## RISULTATI

Su un totale di 22133 nati, le morti endouterine fetali coinvolte nel periodo 1994-2006 risultavano 217, con un'incidenza globale pari all'9,8%. L'incidenza, calcolata per ogni singolo anno (figura 1), oscillava

intorno all'8-10 per mille con un andamento abbastanza riproducibile nel tempo ad eccezione di un picco riscontrabile nell'anno 1996. Nello specifico, le MEF riscontrate nei parti da gestanti italiane erano 171 su 18510 nati; quelle da gestanti straniere 46 su 3623 nati, con incidenze globali rispettivamente del 9,2 ‰ e 12,7 ‰; tali differenze non risultavano statisticamente significative ( $p=0.066$ ). Le incidenze calcolate separatamente in ciascun gruppo per ogni singolo anno, evidenziavano 2 diverse linee di tendenza: una positiva per le gestanti straniere ed una negativa per quelle italiane (figura 2). Nell'ambito delle MEF riscontrate

annualmente, la percentuale di quelle straniere è aumentata progressivamente dal 11% al 29% in correlazione ( $r=0,72$ ) con l'aumento del numero dei parti che è cresciuto dall'8% al 22%. I paesi più rappresentati risultano i paesi dell'Est, i paesi africani (principalmente Nord Africa) e quelli dell'America Latina, rispettivamente con il 42,5%, il 28,5% e il 19,6% della popolazione straniera totale. In percentuale molto inferiore sono rappresentati i paesi asiatici (4,3%), i paesi europei (3,0%), i paesi arabi (1,6%) e l'America Settentrionale (0,5%).

Il numero delle morti fetali endouterine, distribuite per età gestazionale in intermedie (22-27 settimana) e tardive (dalla 28ma in poi), evidenziano una maggiore frequenza di queste ultime (58%) (figura 3). Delle 217 MEF, 113 interessavano il sesso maschile, 99 il sesso femminile ( $p=0.207$ ) e in 5 casi non era definibile; nell'ambito delle 30 gravidanze gemelari, che avevano prodotto 38 MEF, si riscontravano 23 maschi verso 14 femmine e uno non determinabile. Queste differenze riscontrabili tendenzialmente per tutto il periodo 1994-2006 non risultavano però statisticamente significative ( $p=0.063$ ).

Nella tabella II sono riportate le cause di morte, differenziate per gravidanze singole e plurime e suddivise nei quattro gruppi principali: patologia annessiale, materna, fetale e inspiegata, distinti a loro volta in vari sottogruppi identificanti la patologia specifica. Nelle gravidanze singole appaiono significativamente più frequenti ( $p<0.05$ ) le MEF da cause ma-

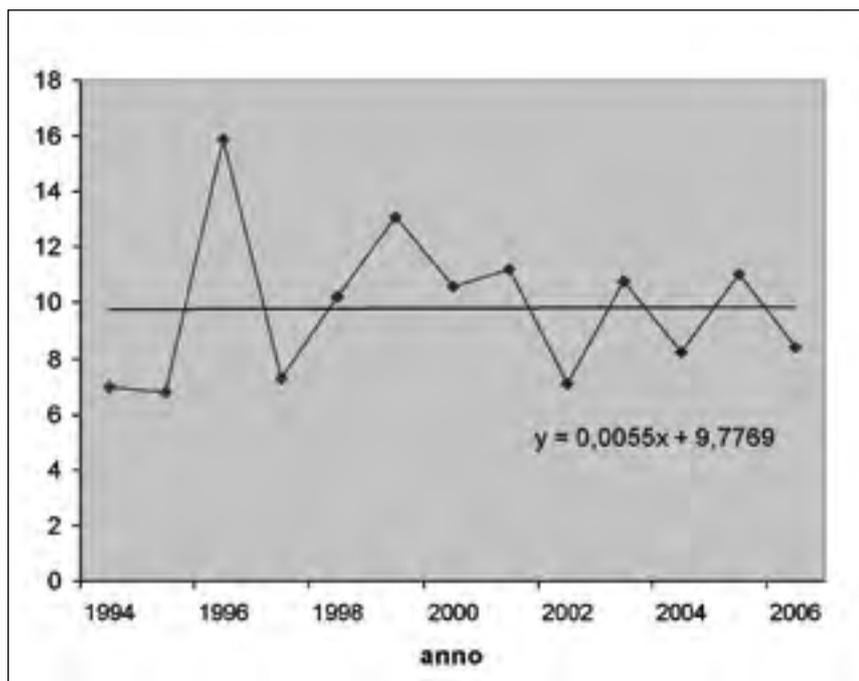
terne e da distocia funicolare (quest'ultima in particolare, nel corso degli anni ha assunto un ruolo sempre più importante passando da un iniziale 11% nel 1994 al 35% nel 2006; alcuni casi riscontrati nel 2006 sono riportati in figura 5). Nelle gravidanze plurime prevalgono essenzialmente le cause riconducibili alla sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS) e in secondo luogo le patologie da insufficienza placentare; molto ridotta invece appare la patologia del funicolo presente, solo nel 2,6% dei casi. I quadri patologici riscontrabili in queste MEF sono spesso più complessi di una semplice classificazione e pertanto potrebbero essere riconducibili a più concause. Ad esempio, per quanto riguarda le infezioni, abbiamo osservato che nel 13% dei casi, era presente anche insufficienza placentare associata a IUGR; nel 7,4% una patologia funicolare, nel 11% malformazioni fetali/cromosomatie; nel 5,6% si associava il distacco di placenta

e in percentuale minore TTTS, preeclampsia, diabete.

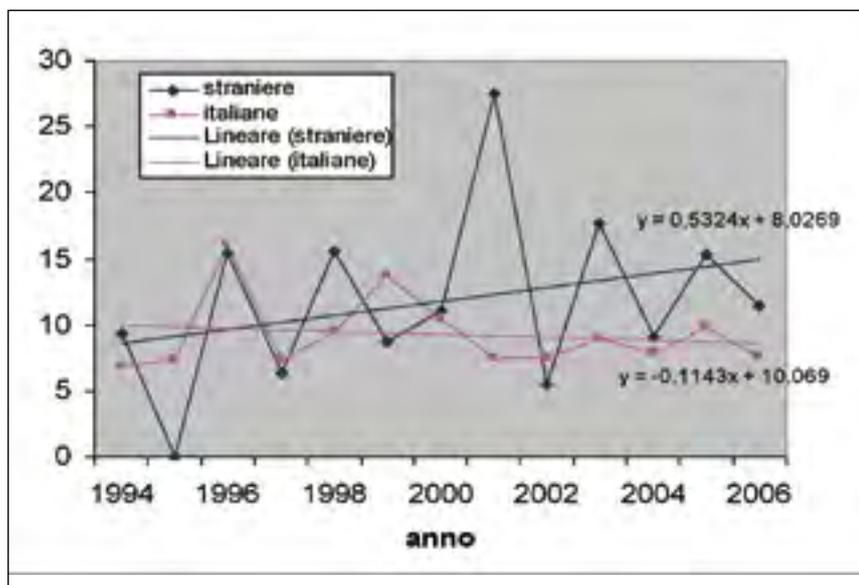
## DISCUSSIONE

Lo studio sulle morti endouterine fetali, riscontrate nel periodo 1994-2006, ci ha permesso di conoscere l'incidenza, le cause e la distribuzione di questo evento nella popolazione di gestanti afferenti al Policlinico di Perugia. L'andamento dell'incidenza, valutata anno per anno, è risultato abbastanza costante nel tempo e ad una prima osservazione si potrebbe affermare che nel corso dei 13 anni in esame non si sia assistito ad una riduzione del numero delle MEF. Una analisi distinta delle incidenze nelle gestanti italiane e straniere, sebbene non evidenzia una differenza statisticamente significativa ( $p=0.066$ ) tra i 2 gruppi, fa però emerge-

**Figura 1.** Incidenza delle morti fetali endouterine nelle gestanti (periodo 1994-2006)



**Figura 2.** Confronto tra l'incidenza delle MEF nelle gestanti italiane e straniere

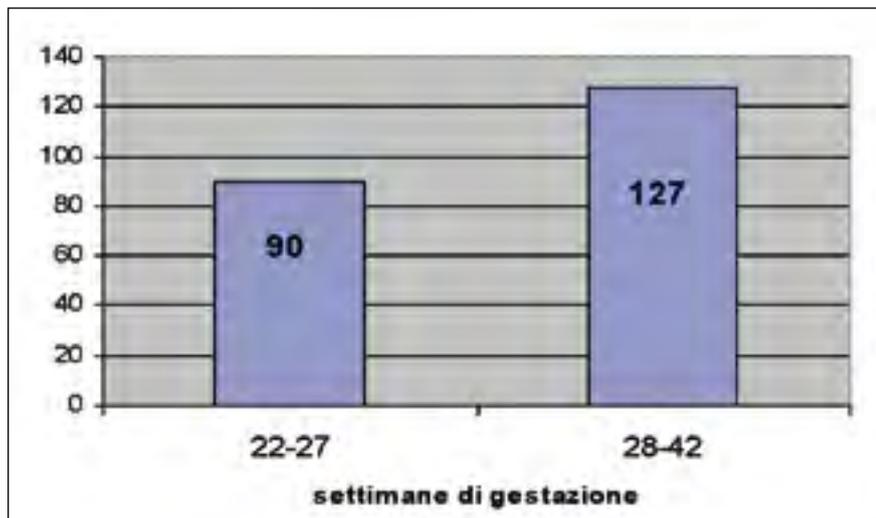


re 2 diverse linee di tendenza contrapposte tra loro, suggerendo che il mantenimento dell'incidenza a livelli pressoché costanti sia imputabile ad un loro bilanciamento reciproco: il trend positivo delle MEF straniere compenserebbe quello italiano con tendenza negativa. Inoltre, è da considerare che le MEF relative a gestanti straniere hanno via via occupato uno spazio sempre maggiore nell'ambito delle MEF totali, passando progressivamente dall' 11% al 29%; questo incremento è facilmente imputabile all'aumento di parti straniere che sono passati da un iniziale 8% nel 1994, al 22% nel 2006 e che vedono protagonista essenzialmente le gestanti di origini extracomunitarie.

In secondo luogo, non è trascurabile la conseguenza che sull'incidenza delle MEF possa aver avuto, nel 1996 il trasferimento delle varie UTIN (Unità di Terapia Intensiva Neonatale) che erano presenti su tutto il territorio regionale, nei soli ospedali di Perugia e Terni, con un incremento, quindi dei ricoveri di gestanti con patologie gravi prevalentemente presso il Policlinico di Perugia (che come attività ostetrica è più che doppia rispetto a Terni).

Per quanto concerne l'identificazione delle cause delle morti endouterine fetali, l'esecuzione dell'esame anatomico-patologico del feto e degli annessi placentari, ha certamente incrementato la possibilità di una diagnosi certa ed accurata. Usualmente si tende a suddividere le cause di morte nelle seguenti categorie: cause materne, cause annessi placentari e cause fetali; in varie situazioni però ci si può trovare di fronte a una sovrapposizione di quadri patologici con un richiamo ad una causa multifattoriale e pertanto rimane sempre difficile definirne l'eziologia precisa. Diversamente, una percentuale di MEF pari al 7-8% rimane ad oggi difficile da spiegare, sia per la mancanza di un riscontro con un nesso causale, sia per il diniego all'autorizzazione all'esame autoptico da parte dei genitori.

L'identificazione delle cause delle morti endouterine fetali ha evidenziato un loro diverso coinvolgimento nel caso si tratti di gravidanze singole o multiple, come comprovato per alcune patologie. Nello specifico, nelle gravidanze singole, con maggiore frequenza rispetto alle gravidanze multiple, si riscontra la patologia materna e quella del funicolo; in quest'ultima vi rientrano tutte condizioni difficilmente identificabili e preventivabili (giri di funicolo, nodi veri, torsione, coartazione, rottura velamentosa, restringimento) per

**Figura 3.** Frequenza delle MEF in relazione all'età gestazionale**Tabella II.** Cause di MEF e relative percentuali in gravidanze singole e plurime

CAUSE DI MORTE ENDOUTERINA FETALE RELATIVE A 217 CASI	GRAVIDANZA		$\chi^2$
	SINGOLA	MULTIPLA	P value
<b>Patologia annessiale</b>	<b>76 (42.4%)</b>	<b>14 (36.8%)</b>	<b>0.491</b>
Insufficienza /senescenza placentare	18(10.0%)	13(34.2%)	0.0001*
Abruptio placentae	14(7.8%)		-
Infarti placentari/ematoma retroplacentare	10(10.0%)		-
Placenta previa	1(0.5%)		-
Totale placenta	43 (24.0%)	13(34.2%)	0.023*
Giri funicolo	18(10.0%)	1(2.6%)	0.289
Nodi veri	3(1.6%)		-
Torsione/coartazione	10(5.5%)		-
Rottura da inserzione velamentosa	2(1.1%)		-
Totale funicolo	33(18.4%)	1 (2,6%)	0.026*
<b>Patologia materna</b>	<b>62(34.6%)</b>	<b>6(15.7%)</b>	<b>0.037*</b>
Ipertensione/ preeclampsia / gestosi	23 (12.8%)	4 (10.5%)	0.902
Diabete	4(2.2%)		-
Infezioni	32(17.8%)	2(5.2%)	0.09
Rottura utero	1(0.5%)		-
Altro	2(1.1%)		-
<b>Patologie fetali</b>	<b>27 (15.0%)</b>	<b>18 (47.3%)</b>	<b>0.0001*</b>
Malformazioni/cromosopatie/cardiopatie	17(9.4%)	2(5.2%)	0.601
Emorragie III, IV grado	3(1.6%)		-
Idrope massiva	3(1.6%)		-
Sindrome da aspirazione massiva di meconio	4(2.2%)		-
TTTS (Sindrome da trasfusione fetto-fetale)	0	16(42.1%)	0.0001*
<b>Inspiegata</b>	<b>14(7.8%)</b>	<b>0</b>	<b>0.156</b>
<b>TOTALE</b>	<b>179</b>	<b>38</b>	

**Figura 4** - Casi di distocia funicolare relativi a tre morti fetali endouterine avvenute nel 2006:

A



B



C

- A) Nodo vero serrato in funicolo di circa 90 cm implicato in tre giri di funicolo intorno al collo.  
 B) Funicolo con spiralizzazione e nodo vero serrato di lunghezza 98 cm  
 C) Restringimento del funicolo in sede preombelicale

le quali non si in genere è in grado di fare una diagnosi tempestiva e tanto meno di intervenire in modo da prevenirne gli esiti. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento percentuale di tale patologia, forse determinato anche dalla diminuzione delle altre cause più facilmente controllabili; tuttavia rimane difficile spiegarne l'incremento piuttosto notevole. Nelle gravidanze multiple il riscontro di distocia funicolare è minima (2,6%) e per spiegare questa differenza potremmo ipotizzare che alcune condizioni quali giri di funicolo, nodi veri e torsioni, sono più facilmente realizzabili in una condizione di gravidanza singola dove il feto ha maggiore libertà di movimento. Nelle gravidanze multiple, è invece facilmente spiegabile la maggiore frequenza con la quale si riscontrano rispetto alle singole, le patologie riconducibili essenzialmente alla sindrome da trasfusione fetofetale e a insufficienza placentare (16). In tal senso la gravidanza multipla rischia di costituire un fattore di rischio sempre più presente e da non sottovalutare alla luce del maggior ricorso alle tecniche di riproduzione assistita.

Dal presente studio, inoltre emergono altre due considerazioni:

a) nei casi che abbiamo riportato, le MEF tardive risultano numericamente superiori a quelle comprese tra la 22 e 27 settimana costituendo il problema più rilevante, non solo da un punto di vista quantitativo, ma

anche perché implica una maggiore partecipazione emotiva della madre che vede finire nel modo più infausto una gravidanza arrivata presso il termine e quando il feto è potenzialmente vitale;

b) il riscontro di un maggior coinvolgimento numerico del genere maschile, sia nelle gravidanze singole che plurime, che tenderebbe a confermarsi come fattore di rischio (15), nel presente studio non è risultato però statisticamente significativo.

Concludendo, riteniamo di poter affermare che nella popolazione di gestanti afferenti al nostro nosocomio, la mancata percezione di una riduzione globale dell'incidenza delle MEF non è dovuta alla mancanza di innegabili miglioramenti ottenuti nella medicina prenatale (ne sono esempio la scomparsa di casi di isoimmunizzazione materno-fetale grazie alla profilassi specifica, così come la scomparsa delle morti legate ad asfissia intrapartum), ma al subentro di alcune variabili, quali il cambiamento nelle proporzioni delle diverse etnie, che verosimilmente hanno ribilanciato e/o mascherato la riduzione che avremmo potuto percepire.

Supported by COFIN, 2004

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Renzo GC. *Ginecologia e Ostetricia. Verduci Editore 2006; Vol. 2: 1038-1044*
2. Fretts RT, Boyd ME, Usher R, Usher H. *The changing pattern of fetal death, 1961-1988. Obstet Gynecol 1992; 79:35-39*
3. Brans YW, Escobedo MB, Hayashi RH, Huff RW, Kagan-Hallet KS, Ramamurthy RS. *Perinatal mortality in a large perinatal center: Five-year review of 31,000 births. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:284-289*
4. Cnattingius S, Stephansson O. *The epidemiology of stillbirth. Seminars in perinatology 2002; 26:25-30*
5. Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. *Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: Epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:694-702*
6. Fretts RT. *Etiology and prevention of stillbirth. Am J Obst Gynecol 2005; 193:1923-35*
7. Goldenberg RL, Thompson C. *The infectious origins of stillbirths. Am J Obstet Gynecol 2003;189:861-873*
8. Simpson Lynn L. *Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. Seminars in perinatology 2002; 26:42-50*
9. Yadav S, Saxena U, Yadav R, et al. *Hypertensive disorders of pregnancy and stillbirth in North Carolina, 1988 to 1991. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;74:788-793*
10. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, Herbst A, Ljungh A, Svenningsen N, Hägerstrand I, Nyström L. *Intrauterine infections may be a mayor cause of stillbirth in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 200; 80:511-518*
11. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthen-Varli I, et al. *Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:284-292*
12. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. *Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:801-807*
13. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, et al. *Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. Obstet Gynecol 2000; 95:215-221*
14. Mathews JE, Mathai M, Peedicayil A, Mathews KP, Ponnaiya J, Jasper MP. *Subclinical chorioamnionitis as a causal factor in unexplained stillbirths. Int J Gynecol Obstet 2001;74:195-197*
15. G.C Di Renzo, A Rosati, R Donati Sarti, L Cruciani, A Cutuli . *Pregnancy outcome: is there any difference depending on the fetal gender? Gender Medicine 2007; 4 (1):19-30*
16. Skeie A, Froen JF, Vege A, ; Stray-Pederson B. *Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2003; 82: 1010-1016*