

VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLA BIOMETRIA FETALE E DELLA CRESCITA FETALE NORMALE E ANORMALE

Henry L. Galan, MD, Santosh Pandipati, MD, e Roy A. Filly, MD

Introduzione

Datazione della gravidanza

1° trimestre di gravidanza (0-13 settimane)

2° e 3° trimestre di gravidanza (14-42 settimane)

Biometria: seguire le regole

Diametro biparietale

Circonferenza cranica

Circonferenza addominale

Lunghezza del femore

Altri parametri biometrici

Gravidanza avanzata

Calcolo dell'età mestruale

Stima del peso fetale

Applicazioni cliniche dei parametri biometrici

Ritardo di crescita intrauterina

Definizione

Eziologia

Fisiopatologia

Sequela a breve e lungo termine

Valutazione dello stato fetale

Velocimetria Doppler

Crescita fetale accelerata

Intervallo di crescita fetale e potenziale di crescita

Conclusioni

INTRODUZIONE

L'ecografia è divenuta lo strumento essenziale della moderna pratica ostetrica. Con i progressi della tecnologia e dell'informatica, quella che un tempo era una semplice curiosità ha acquisito un'importanza cruciale per la valutazione di placenta, membrane, liquidi e anatomia fetali, come discusso in altre parti di questo testo. Il primo obiettivo del medico è stabilire l'epoca della gravidanza e la metodica chiave utilizzata a questo scopo è appunto l'ecografia, che oltretutto è di gran lunga superiore all'esame clinico nel determinare l'adeguatezza della crescita fetale. Grazie agli sviluppi della tecnologia Doppler, si può ora valutare lo stato fetale per scoprire un'eventuale patologia ben prima che la cardiocografia (CTG) fetale sia in grado di evidenziarla. Ne consegue che eseguire l'ecografia Doppler è divenuto fondamentale per adottare decisioni di trattamento in alcune situazioni ad alto rischio. Argomento di questo capitolo è la tecnologia Doppler utilizzata come metodica di datazione della gravidanza, di misurazione della crescita e di valutazione dello status fetale.

DATAZIONE DELLA GRAVIDANZA

L'ecografia fornisce un'enorme quantità di informazioni utili al ginecologo. Indubbiamente, l'informazione più utile fornita

dall'ecografia ostetrica è un'accurata determinazione dell'età mestruale. Qualunque problema clinico si osservi in gravidanza, è quanto mai auspicabile poter determinare con precisione l'età mestruale prima di mettere in atto un adeguato piano di trattamento.

È importante stabilire fin dall'inizio che cosa si intende con l'espressione *età mestruale* e perché essa è così importante in ostetricia clinica. *Letà fetale* in realtà si comincia a calcolare al momento del concepimento ed equivale all'*età concezionale*. Tuttavia, sia classicamente sia per convenzione corrente, gli ostetrici datano la gravidanza in settimane mestruali, iniziando dal 1° giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale. L'espressione appropriata per questo metodo di datazione è *età mestruale*, che in questo capitolo verrà usata esclusivamente in riferimento alla durata della gravidanza.¹ Molti ostetrici parlano anche di *età gestazionale* (GA, *Gestational Age*). Questa espressione, anche se dovrebbe essere equivalente a *età concezionale*, nella pratica ostetrica clinica viene utilizzata come sinonimo di *età mestruale*. La dicitura *età concezionale* dovrebbe essere riservata alla descrizione di una gravidanza di cui è nota la data esatta del concepimento, cosa infrequente e di solito limitata alle pazienti sottoposte a riproduzione assistita (per esempio fecondazione *in vitro*, inseminazione artificiale). Anche se l'età concezionale è nota, è in base a essa che si dovrebbe calcolare l'età mestruale, partendo dal presupposto che l'ovulazione si verifichi a metà del ciclo ($\text{età mestruale} = \text{età concezionale} + 14 \text{ giorni}$). In questo modo si stabilisce l'età mestruale, che non deve più essere cambiata nelle fasi seguenti della gravidanza. Le successive misurazioni fetali divengono quindi un indice di crescita fetale più dell'età mestruale stessa.

Conoscere l'età mestruale è importante per l'ostetrico in quanto la gestione clinica ne risulta influenzata in vari modi. In primo

*Nel dicembre del 2005 la comunità degli ecografisti ha perso uno dei pionieri dell'ecografia ostetrica, il dr. Frank P. Hadlock. Dalla fine degli anni '70, Hadlock ha studiato il ruolo dell'ecografia nell'assegnare l'età gestazionale e nel definire i pattern di crescita fetale anormali. Egli ha contribuito alla stesura di questo capitolo nelle edizioni precedenti. Le sue formule per la previsione del peso sono ancora in uso nella maggior parte dei sistemi ecografici. È stato uno straordinario maestro e amico e la sua mancanza sarà molto sentita.

Tabella 7-1 Metodi per determinare l'età mestruale

Parametro clinico o ecografica	Stima della variabilità (+ 2 DS)
Fecondazione <i>in vitro</i> *	±1 giorno
Induzione dell'ovulazione*	±3 giorni
Inseminazione artificiale*	±3 giorni
Registrazione di un singolo rapporto*	±3 giorni
Registrazione della temperatura corporea basale*	±4 giorni
Esame obiettivo del 1° trimestre	±2 settimane
Esame obiettivo del 2° trimestre	±4 settimane
Esame obiettivo del 3° trimestre	±6 settimane
Esame ecografico del 1° trimestre (lunghezza craniocaudale ±18% della lunghezza stimata)	
Esame ecografico del 2° trimestre (testa ±18% della circonferenza stimata, lunghezza femorale)	
Esame ecografico del 3° trimestre (testa ±8% della circonferenza stimata, lunghezza femorale)	

DS, deviazione standard.

*Indicatori dell'età concezionale (età mestruale = età concezionale + 14 giorni)

Adattata da James D. Bowie, M.D., Duke University Medical Center.

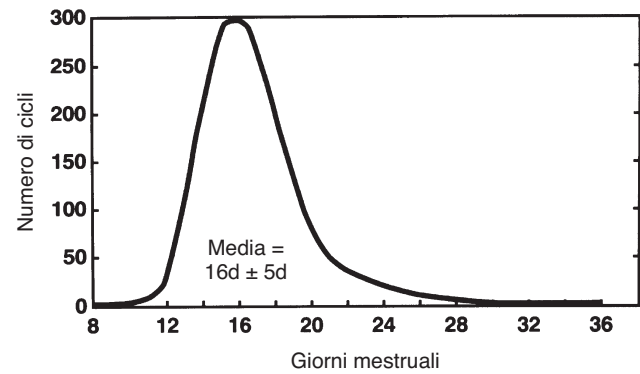


Figura 7-1. Durata della fase follicolare del ciclo mestruale in un gran numero di pazienti studiate da Matsumoto, Nogami e Ohkuri.⁴ Si noti che la distribuzione è deviata a destra, con un elevato numero di pazienti con ovulazione tardiva nel ciclo (>21° giorno) piuttosto che precoce (<11° giorno). Questo corrisponde ai risultati dello studio di Waldenström, Axelsson e Nilsson,⁶ in cui uno studio ecografico all'inizio del 2° trimestre concordava con la storia mestruale solo nell'80% circa dei casi. Nel 3% l'età all'ecografia era superiore a quella attesa in base all'anamnesi mestruale ottimale (corrispondente all'ovulazione precoce) e nel 17% circa l'età all'ecografia era inferiore a quella attesa in base all'anamnesi mestruale ottimale (indicando un'ovulazione tardiva). (Adattata da Matsumoto S, Nogami Y, Ohkuri S: *Statistical studies on menstruation: A criticism on the definition of normal menstruation*, *Gumma J Med Sci* 11:294, 1962.)

luogo, nelle prime fasi della gravidanza serve per pianificare procedure invasive come il prelievo dei villi coriali e l'amniocentesi a fini genetici, e per interpretare test biochimici come lo screening allargato dei marker biologici nel siero materno (*quad-screen*) tesi alla valutazione del rischio di difetti del tubo neurale e di anomalie cromosomiche (per esempio trisomia 21 e trisomia 18) in cui il normale intervallo di valori cambia nel tempo. In secondo luogo, conoscere l'età mestruale permette all'ostetrico di anticipare un parto spontaneo normale o di pianificare un parto elettivo entro l'intervallo temporale di un parto a termine (da 37 a 42 settimane); in questo modo il medico avrà la possibilità di mettere in atto misure che ottimizzino l'esito fetale quando il travaglio avviene prima delle 37 settimane o non si presenta dopo le 42 settimane. Infine, conoscere l'età mestruale è importante per la valutazione della crescita fetale in quanto l'intervallo di valori normale per qualsiasi parametro fetale varia via via che l'età mestruale aumenta.¹ Pertanto, un peso fetale di 2000 g, normale a 33 settimane, sarebbe indicativo di una crescita limitata a 36 settimane. Quando un'anomalia viene scoperta ecograficamente, le scelte materne sono fortemente influenzate dall'età mestruale. Praticamente tutte le decisioni cliniche richiedono la conoscenza dell'età mestruale.

Prima dell'avvento dell'ecografia, l'età mestruale era stabilita in base alla storia mestruale della paziente, corroborata, preferibilmente durante le prime fasi della gravidanza, dall'esame obiettivo delle dimensioni uterine e confermata nel periodo postnatale dall'esame obiettivo del neonato.^{2,3} Per quanto tutti e tre questi parametri, da soli o in associazione, fossero notoriamente poco precisi (Tab. 7-1), la storia mestruale poteva essere particolarmente fuorviante per diversi motivi. In primo luogo, molte donne possono non ricordare quale sia stato il primo giorno dell'ultima mestruazione normale (LMP, *Last Menstrual Period*), soprattutto se non stanno cercando di rimanere incinte. Inoltre, accade spesso che alcune non capiscano la domanda e riferiscano al medico l'ultimo giorno anziché il primo dell'ultimo ciclo mestruale. Senza contare che, per le donne che hanno ricordi precisi riguardo all'ultimo ciclo mestruale normale, la loro testimonianza può non

essere affidabile a causa di oligomenorrea, eventi emorragici anomali, uso di contraccettivi ormonali, una gravidanza nel primo ciclo ovulatorio dopo un parto recente, oppure un'ovulazione in una fase molto precoce (<11° giorno) o molto tardiva (>21° giorno) del ciclo mestruale. Quest'ultimo punto può essere particolarmente importante, in quanto Matsumoto, Nogami e Ohkuri⁴ hanno riportato che un'ovulazione precoce o tardiva si verifica nel 20% circa della popolazione (Fig. 7-1). In effetti, molte formule di datazione della gravidanza si basano su una gestazione di 280 giorni calcolati a partire dal momento dell'LMP, che a sua volta si basa su un ciclo mestruale normale di 28 giorni, composto dai 14 giorni della fase follicolare e dai 14 giorni della fase luteale. Non c'è quindi da stupirsi che Campbell et al⁵ e Waldenström, Axelsson e Nilsson⁶ abbiano riscontrato che, anche nelle pazienti con anamnesi mestruale ottimale, una misurazione del diametro biparietale nel 2° trimestre era maggiormente predittiva della data stimata del parto (EDD, *Estimated Date of Delivery*) rispetto alla data del parto calcolata in base al 1° giorno dell'ultima mestruazione normale. Spesso si sente dire che "la paziente conosce le date esatte" o che "la paziente riporta date sbagliate". Che cosa significa data "esatta" o "sbagliata"? L'anamnesi mestruale è ottimale quando la paziente ha un'ultima mestruazione normale (meglio se annotata su un calendario), flussi regolari e nessuna emorragia anomala. Pertanto, non deve stupire che le indicazioni più comuni all'ecografia ostetrica siano correlate all'incertezza sull'età mestruale. Gli studi ecografici volti a valutare la durata della gravidanza si basano sulle dimensioni del feto, utilizzate come indicatore indiretto dell'età mestruale.^{1,7-32} Questi di solito consistono nella valutazione trasversale di grandi numeri di pazienti di cui si conosce la data d'inizio dell'ultimo ciclo mestruale normale, senza alcuna variabile aggiuntiva nell'anamnesi mestruale che ne metta in dubbio la validità. Rossavik e Fishburne³³ hanno dimostrato che tali popolazioni sono equivalenti, per studi di questo tipo, a popolazioni con data di concepimento conosciuta. La maggior parte degli studi ha inoltre eliminato le pazien-

ti con gravidanze multiple e quelle con un'anamnesi che potrebbe influire negativamente sulla crescita fetale. In un'analisi trasversale correttamente concepita di qualsiasi parametro biometrico fetale, le misurazioni vengono eseguite su un grande numero di feti distribuiti in modo omogeneo nell'intero intervallo delle età mestruali, con ogni feto misurato soltanto una volta nel corso della gravidanza; quest'ultimo punto è importante per evitare bias nelle stime di variabilità. I dati vengono quindi esaminati con l'analisi della regressione, considerando l'età mestruale come variabile dipendente, e si formulano equazioni in grado di predire l'età mestruale per ogni determinata misurazione o serie di misurazioni. La maggior parte delle tabelle pubblicate che forniscono previsioni sull'età mestruale in base alle misurazioni ecografiche sono state ottenute in questo modo.¹

Il valore di qualsiasi parametro biometrico studiato (per es. diametro biparietale, circonferenza cranica, lunghezza femorale, lunghezza del lobo auricolare, larghezza delle narici) si basa sulla facilità di ottenere la misura e sull'accuratezza con la quale tale parametro predice l'età mestruale. Una misura facilmente ottenibile che però non permetta di stimare in modo preciso l'età mestruale è di scarso valore; allo stesso modo, non è di solito utile una misura che predice accuratamente l'età mestruale ma è molto difficile da ottenere. In mani non esperte, una misurazione difficile viene spesso effettuata in modo impreciso, il che la rende inutile ai fini della determinazione dell'età mestruale. Le misure attualmente raccomandate dall'*American Institute of Ultrasound in Medicine* (diametro biparietale, circonferenza cranica, circonferenza addominale e lunghezza del femore) sono adeguate al fine di stimare l'età mestruale; qualsiasi misura addizionale utilizzabile a tal scopo deve migliorare le misure predittive attuali, e finora non ne è emersa alcuna. A prescindere dal numero di misurazioni ecografiche impiegate per predire l'età mestruale, è molto importante ricordare che l'età viene desunta a partire dalle dimensioni e rendersi conto della variabilità associata a qualsiasi stima. La variabilità, di solito dovuta a un errore di misurazione o a una reale variabilità biologica delle dimensioni, è espressa come ± 2 deviazioni standard, che deve essere applicabile al 95% dei feti in una popolazione normale. Si deve sempre tenere presente, tuttavia, che il 5% delle stime temporali non rientrerà in questo intervallo. Analizzando l'entità degli errori massimali osservati nei dati di regressione originali ci si farà un'idea generale dell'errore più rilevante che si può commettere prospetticamente nel predire l'età mestruale nell'ambito di un caso clinico.

Riportare una stima di età mestruale in base a uno o due decimali di una determinata misurazione fetale o di un set di misurazioni fetali può indurre il medico a fare stime irragionevoli sul grado di accuratezza. Cosa importante, quando si riporta la stima di età mestruale è consigliabile evitare potenziali fraintendimenti. Per il conteggio si usano i numeri cardinali (1, 2, 3 e così via), mentre i numeri ordinali servono per esprimere la successione (1°, 2°, 3° e così via). Contrariamente all'uso che spesso se ne fa, essi non sono intercambiabili. Un feto nella 20ª settimana mestruale di gravidanza si trova tra l'età di 19 settimane e 0 giorni e 19 settimane e 6 giorni, mentre uno di 20 settimane mestruali è di 20 settimane e 0 giorni. I numeri cardinali sono più precisi, ed è in questa forma che vanno riportate le stime ecografiche dell'età mestruale.³⁴

Come osservato in precedenza, il diametro biparietale^{5,6} era più predittivo dell'EDD rispetto all'EDD calcolato dal 1° giorno dell'ultimo ciclo mestruale normale; pertanto, il gold standard utilizzato per testare la validità della biometria fetale ecografica

era meno accurato della misurazione ecografica stessa. Ne consegue che l'ampiezza della variazione intorno alla media per qualsiasi misurazione ecografica è in parte dovuta alle imprecisioni che si vengono a determinare quando si utilizza l'ultimo periodo mestruale normale per costruire l'asse della curva che definisce la misurazione ecografica. Anche se è molto importante conoscere le variazioni delle misurazioni, in pratica si deve sempre scegliere la misurazione media per il trattamento dei casi clinici. Il motivo principale per cui è bene conoscere tale variazione è la possibilità di valutare il rischio potenziale per la paziente se la stima media è molto distante dalla realtà. Nel corso di questo capitolo verranno fornite alcune indicazioni per valutare i potenziali errori.

1° TRIMESTRE DI GRAVIDANZA (0-13 SETTIMANE)

Il primo segno non equivoco di gravidanza riscontrabile durante la valutazione ecografica è la dimostrazione del "sacco gestazionale".³⁵⁻⁴¹ È interessante notare che l'espressione *sacco gestazionale* è in gran parte un'invenzione dei primi ecografisti, i quali l'hanno coniata per descrivere la struttura anulare che identificavano nell'addome delle donne con test di gravidanza positivo. La dicitura più precisa è *sacco corionico*. Sono i villi coriali in via di sviluppo che danno luogo all'anello ecografico brillante notato in prossimità della cavità endometriale. Il liquido contenuto all'interno è quasi tutto liquido corionico nelle prime fasi dello sviluppo. Con le prime apparecchiature a braccio articolato (imaging statico) e real-time transaddominali, il sacco gestazionale non era visualizzabile prima che fossero trascorse circa 6 settimane mestruali, ma con i nuovi apparecchi real-time ad alta risoluzione, soprattutto se dotati di sonde transvaginali, il sacco gestazionale può essere visualizzato a partire dalle 5 settimane mestruali. In queste prime fasi della gravidanza, il diametro interno medio del sacco gestazionale, calcolato come media del diametro anteroposteriore, del diametro trasverso e del diametro longitudinale (il cosiddetto diametro medio del sacco [MSD, *Mean Sac Diameter*]), può fornire una stima dell'età mestruale in una gravidanza dal decorso regolare (Tab. 7-2). È importante osservare come la misura dell'MSD sia ottenuta dall'interfaccia tra villi coriali e liquido corionico. Pertanto, esso rappresenta una stima del diametro interno medio del sacco corionico. La parete del sacco non è compresa.

Nella letteratura non c'è unità di vedute riguardo all'età esatta in cui l'ecografia può individuare per la prima volta un sacco corionico (gestazionale): le stime variano da 3 a 5 settimane.^{38,42,44} Vi sono meno controversie sulle dimensioni del sacco gestazionale quando viene visualizzato per la prima volta;⁴⁴ attualmente si pensa che ciò avvenga con un MSD di 2-3 mm. Allo stesso modo, la maggior parte degli osservatori è concorde nel ritenere che l'MSD aumenti di circa 1 mm al giorno nelle prime fasi della gravidanza.^{36,42,45,46} Le divergenze tornano a riemergere quando si studiano le stime dell'età dell'MSD in base ai lavori di diversi Autori.^{38,42,43} I dati embriologici e i dati recenti raccolti da De Crespigny, Cooper e McKenna⁴⁴ lasciano pochi dubbi che l'MSD sia pari a 2-3 mm a 4 settimane e 3-4 giorni.⁴¹ È ragionevole supporre che un sacco gestazionale raggiunga i 5 mm a 5 settimane.⁴³ Pertanto (finché non si raggiunge un MSD di 25 mm), l'età gestazionale in giorni può essere calcolata aggiungendo 30 all'MSD (cioè, MSD a 5 settimane o 35 giorni = 5 mm).^{36,46}

In questo periodo non è possibile visualizzare l'embrione in fase precoce, ma due caratteristiche distinguono il sacco gesta-

Tabella 7-2 Rapporto tra diametro medio del sacco, età mestruale e livello di gonadotropina corionica umana

Diametro medio del sacco gestazionale (mm)	Range di età predetto (settimana) = IC 95%*	hCG predetta (mUI/mL) Range = IC 95%†
2	5,0 (4,5-5)	1164 (629-188)
3	5,1 (4,6-6)	1377 (771-589)
4	5,2 (4,8-7)	1629 (863-036)
5	5,4 (4,9-8)	1932 (1026-636)
6	5,5 (5,0-6,0)	2155 (1226-4256)
7	5,6 (5,1-6,1)	2704 (1465-4990)
9	5,9 (5,4-6,3)	3785 (2085-6870)
10	6,0 (5,5-0,5)	4470 (2400-0075)
11	6,1 (5,6-6,6)	5297 (2952-9058)
12	6,2 (5,8-6,7)	6267 (3502-11 218)
13	6,4 (5,9-6,8)	7415 (4145-13 267)
14	6,5 (6,0-7,0)	8773 (4894-15 726)
15	6,6 (6,2-7,1)	10 379 (5767-18 682)
16	6,7 (6,3-7,2)	12 270 (6776-22 235)
17	6,9 (6,4-7,3)	14 528 (7964-26 501)
18	7,0 (6,5-7,5)	17 188 (9343-31 621)
19	7,1 (6,6-7,6)	20 337 (10 951-37 761)
20	7,3 (6,8-7,7)	24 060 (12 820-45 130)
21	7,4 (6,9-7,8)	28 464 (15 020-53 970)
22	7,5 (7,0-8,0)	33 675 (17 560-64 570)
23	7,6 (7,2-8,1)	39 843 (20 573-77 164)
24	7,8 (7,3-8,2)	47 138 (24 067-93 325)

*Età predetta dal diametro medio del sacco: da Daya S, Wood S, Ward S et al: Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning, Can Med Assoc J 144:441, 1991. Per gentile concessione della Canadian Medical Association.

†hCG predetta dal diametro medio del sacco: da Nyberg DA, Filly RA, Filho DLD et al: Abnormal pregnancy; Early diagnosis by US and serum chorionic gonadotropin levels, Radiology 158:393, 1986. (L'hCG è stata calibrata rispetto al Second International Standard.)

IC, intervallo di confidenza; hCG (*human Chorionic Gonadotropin*), gonadotropina corionica umana.

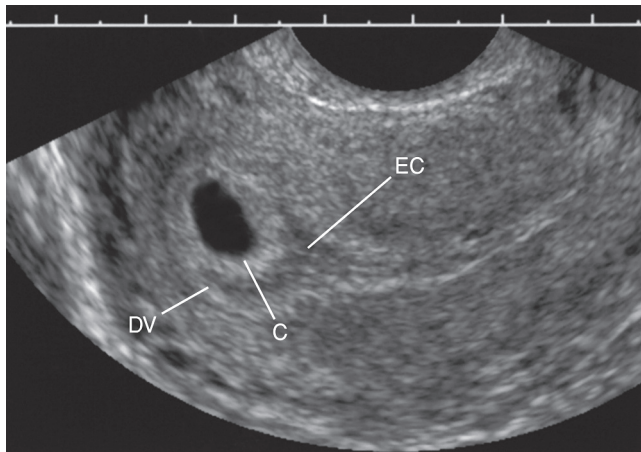


Figura 7-2. La dicitura “segno del doppio sacco deciduale” è impropria. Questo aspetto ecografico tipico delle prime fasi della gravidanza dovrebbe essere semplicemente chiamato “segno del doppio sacco” in quanto solo uno ha origine dalla decidua. L'origine del più interno dei due anelli (la cavità endometriale [EC, *Endometrial Cavity*]) è meno ecogena dello strato più profondo (più vicino al miometrio). È lo strato superficiale, meno ecogeno della decidua vera (DV), che funge da demarcazione tra i villi coriali più ecogeni (C) e gli anelli più profondi della decidua vera.

zionale dal sacco pseudogestazionale di una gravidanza ectopica. Una è il segno del doppio sacco, creato dalla visualizzazione dello strato profondo della decidua parietalis e dei villi precoci separati dallo strato meno ecogeno e più superficiale della decidua parietalis (Fig. 7-2).^{18,50} È utile anche il segno intradecidua-

le, in cui il sacco in via di sviluppo, immerso nella decidua, devia la riflessione della cavità endometriale (Fig. 7-3).⁴⁹ La visualizzazione di un embrione è un segno più affidabile di tutti gli aspetti summenzionati. La struttura embrionale più precocemente individuabile con l'ecografia è il sacco vitellino, che può essere osservato utilizzando sonde vaginali ad alta risoluzione nel corso della 5ª settimana mestruale (MSD di solito variabili tra 6 e 12 mm quando si visualizza un sacco vitellino in assenza di un embrione) (Fig. 7-4).

L'MSD diviene sempre meno affidabile per predire l'età mestruale con il progredire del 3° trimestre di gravidanza. Una volta visualizzabile l'embrione, la misurazione di scelta per la stima dell'età mestruale diviene la lunghezza *craniocaudale* (CRL, *Crown Rump Length*). L'embrione in via di sviluppo può essere costantemente individuato con trasduttori transvaginali quando la CRL raggiunge i 5 mm ed essere identificato quando misura soltanto 2 mm. Se l'embrione può essere individuato e misurato, non si utilizza più l'MSD per la predizione dell'età. L'embrione raggiunge una CRL di 5 mm quando l'MSD è di circa 14 mm. MSD di 14 mm o meno consentono di calcolare con notevole precisione l'età mestruale nelle gravidanze normali. L'accuratezza delle misure dell'MSD diminuisce soltanto dopo questo periodo. Come principio generale, le misure embrionali o fetali sono più precise di quelle del sacco gestazionale. Inoltre, la misurazione è tanto più accurata quanto più è precoce. Pertanto, un MSD tra 2 e 14 mm (cioè, prima che l'embrione sia visualizzabile) è altamente affidabile in quanto rappresenta la misurazione ecografica più precoce possibile.

A partire dalla 6ª settimana mestruale di solito si può identificare l'embrione in fase precoce e anche l'attività cardiaca in gravidanze normali (Fig. 7-5A). Tuttavia, una migliore visua-

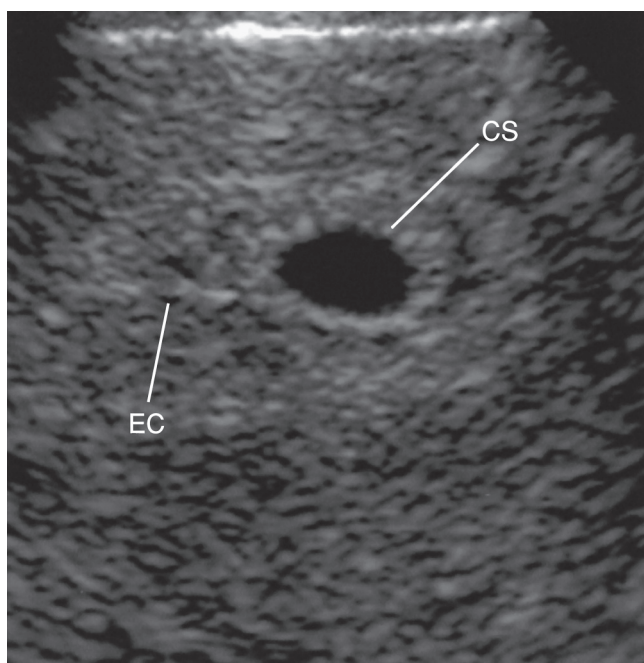


Figura 7-3. Ecografia transvaginale che mostra il “segno intradeciduale”. Si noti che il sacco corionico (CS, *Chorionic Sac*) sposta la cavità endometriale (EC, *Endometrial Cavity*), a indicare che il sacco corionico in realtà si trova all'interno della decidua vera e non all'interno della cavità endometriale.

lizzazione dell'embrione in fase precoce può essere ottenuta tra la 7^a e la 13^a settimana mestruale (vedi Fig. 7-5B). Warren et al⁴¹ hanno dimostrato le pietre miliari dello sviluppo embrionale durante questo lasso di tempo (Fig. 7-6). Anche se questi aspetti anatomici possono fornire indizi sull'età del feto, le stime migliori dell'età mestruale si ottengono misurando la CRL.^{23,29,31,39,51-60} Parlando in senso stretto, ricercatori ed ecografisti clinici non misurano davvero la CRL quando determinano la lunghezza dell'embrione e del feto nel 1° trimestre.⁶¹ L'embrione/feto in fase precoce è ricurvo (vedi Fig. 7-5B). La misura convenzionale che si ottiene è la lunghezza massima in linea retta del feto (vedi Fig. 7-5B).⁶¹ La vera CRL è quella mostrata nella Figura 7-5C. Un altro parametro che può essere considerato è la lunghezza assiale massima del feto illustrata nella Figura 7-5D. Tuttavia, nonostante la minore precisione della nomenclatura, la lunghezza massima in linea retta che viene misurata praticamente da tutti gli ecografisti sarà indicata in questo capitolo come CRL. Quando si usa la CRL per predire l'età mestruale, si deve usare la misura media della CRL tra immagini soddisfacenti. Gli strumenti moderni calcolano l'età mestruale da questa misura. In alternativa, si può fare riferimento alle tabelle pubblicate per la stima dell'età mestruale (Tab. 7-3).

In generale, si osserva un'estrema uniformità nei dati della CRL provenienti da vari centri, a partire dagli studi originari di Robinson⁵¹ e di Robinson e Fleming,⁵² ed è stato dimostrato

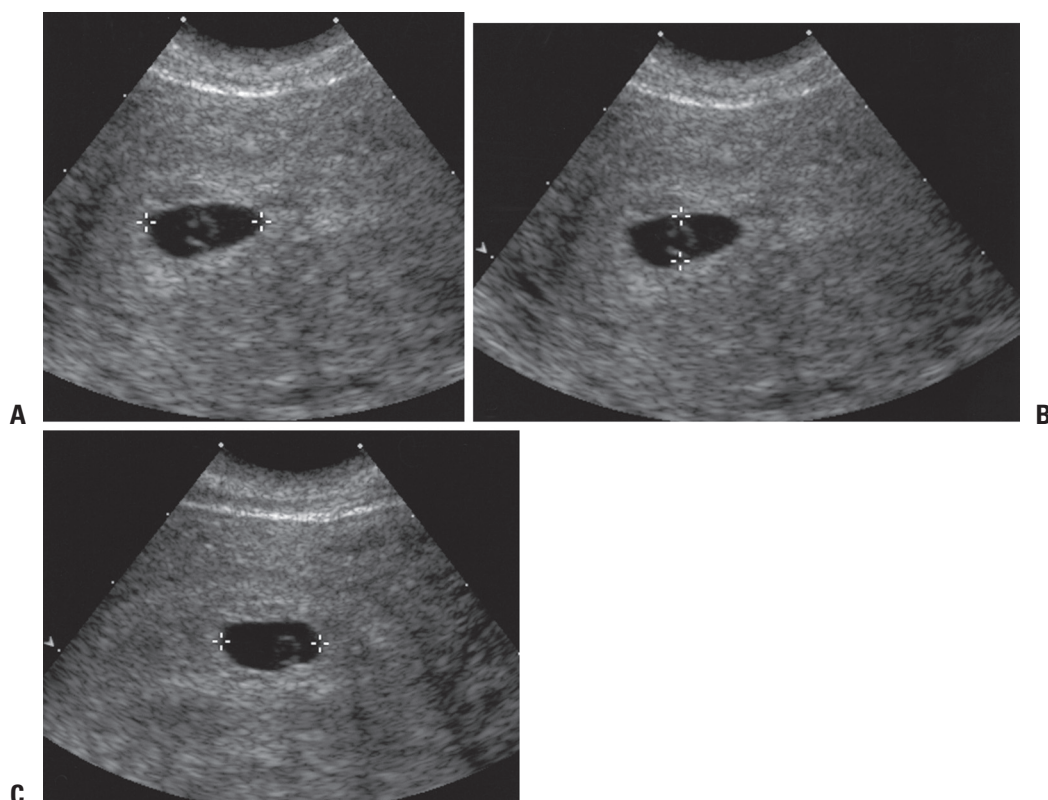


Figura 7-4. Immagine real-time transvaginale ad alta risoluzione che mostra un sacco vitellino prima che sia visibile l'embrione. Pertanto in questo stadio dello sviluppo embrionale non è possibile misurare la lunghezza craniocaudale. **A-C.** Si determina invece un diametro medio del sacco corionico, il “diametro medio del sacco”. Si ottengono tre misure – lunghezza (**A**), profondità (**B**) e ampiezza (**C**) – che vengono sommate e quindi divise per tre. Lunghezza e profondità si misurano sulla stessa immagine orientata longitudinalmente, mentre l'ampiezza si misura su un'immagine orientata trasversalmente. Si noti anche che le misure si ottengono dall'interfaccia del liquido corionico con il bordo di villi coriali; la “parete” non è compresa.

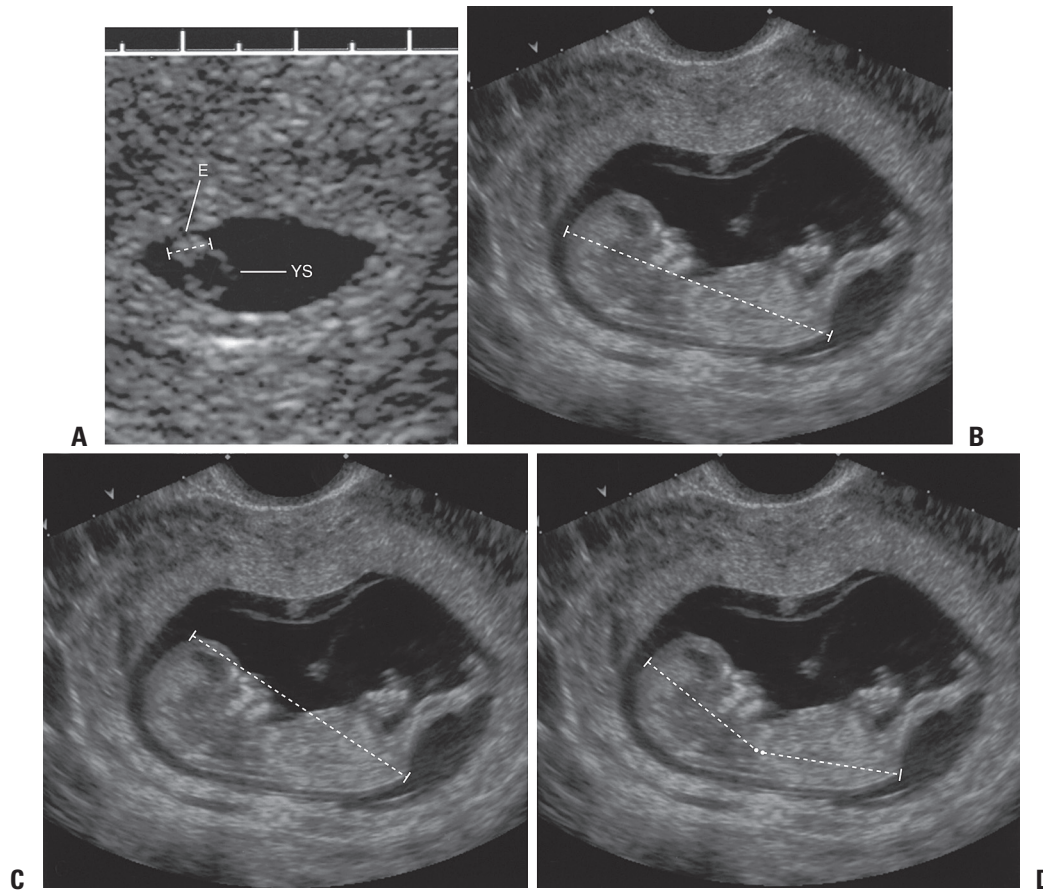


Figura 7-5. **A.** Immagine real-time transvaginale ad alta risoluzione che mostra l'embrione in fase precoce (E), che in questo caso misura circa 3 mm, corrispondendo a un'età mestruale di circa 6 settimane $\pm 8\%$ (3 giorni). Il sacco vitellino (YS, *Yolk Sac*) risulta immediatamente adiacente all'embrione in quanto non vi è alcun peduncolo del sacco vitellino in questo stadio dello sviluppo fetale. **B.** Immagine real-time transvaginale ad alta risoluzione da cui si ricava la tipica misura della lunghezza craniocaudale. In realtà questa misura corrisponde alla lunghezza massima in linea retta e non è una vera lunghezza craniocaudale. **C.** Posizione del cursore per misurare la vera lunghezza craniocaudale. **D.** Metodo per misurare la lunghezza assiale massima.

che le misurazioni effettuate con le apparecchiature da immagine statica, real-time transaddominale e real-time transvaginale non presentano differenze significative. Inoltre, Silva et al⁵⁹ hanno valutato le pazienti con data di concepimento nota utilizzando sonde transvaginali ad alta risoluzione, e i loro dati corrispondono strettamente a quelli dei primi studi. L'unica difficoltà con gli studi meno recenti è che non forniscono dati prima delle 7 settimane; questo rappresenta un problema quando si stima l'età mestruale di embrioni identificati prima di questa data. In uno studio completo della CRL, Hadlock et al²³ hanno stilato tabelle di misurazione stabilendo l'età mestruale per CRL anche di soli 2 mm e hanno esteso il range dei dati della CRL fino ai 12 cm (vedi Tab. 7-3). La maggior parte dei primi studi della CRL ha dimostrato che l'accuratezza del metodo utilizzato per predire l'età mestruale era di 3-5 giorni (± 2 deviazioni standard [DS]).⁵¹⁻⁵³

Tuttavia, in uno studio di MacGregor et al⁹⁵ è stato dimostrato che l'accuratezza della tecnica si riduce nell'ultima parte del 1° trimestre, via via che la gestazione procede. Hadlock et al²³ concordano nel ritenere che l'accuratezza diminuisca a mano a mano che il 1° trimestre volge al termine. Dal momento che la popolazione dello studio di MacGregor aveva una data di concepimento nota, si riteneva che questo aumento della variabilità

con l'avanzare della gravidanza rappresentasse una variabilità biologica precoce delle dimensioni embrionali o fetali. Nel tentativo di rendere più semplice la segnalazione delle stime di variabilità, Hadlock et al hanno valutato la variabilità come percentuale dell'età predetta, dimostrando che tale variabilità è relativamente uniforme all'8% per le misure della CRL tra 2 mm e 12 cm. Pertanto, per una predizione dell'età mestruale con la CRL di 8 settimane, l'IC (intervallo di confidenza) 95% è 8 settimane $\pm 8\%$ = 8 settimane $\pm 0,64$ settimane. Analogamente, per una stima dell'età con la CRL di 15 settimane, la variabilità sarebbe di 15 settimane $\pm 8\%$ = 15 settimane $\pm 1,2$ settimane. Il periodo ottimale per determinare l'età mestruale in base alla misura della CRL è tra le 6 e le 9 settimane. Benson e Doubilet⁸ hanno raccomandato di attenersi alle seguenti regole pratiche per la stima visiva dell'età mestruale all'inizio del 1° trimestre: se si osserva un sacco corionico (gestazionale) senza sacco vitellino o senza embrione, si stima l'età a 5 settimane mestruali; se si visualizza un sacco corionico (gestazionale) con un sacco vitellino ma senza embrione, si stima l'età a 5,5 settimane mestruali; se invece si visualizza un sacco corionico (gestazionale) con un piccolo embrione (< 5 mm) adiacente al sacco vitellino, si stima l'età a 6 settimane mestruali. Anche se queste sono semplici valutazioni visive, la loro accuratezza è notevole.

**PERCENTUALE DI STRUTTURE EMBRIONALI
PRESENTI O ASSENTI**

□ Struttura presente ■ Struttura assente

Settimane di gestazione	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Solo sacco gestazionale	100								
Sacco vitellino	0	91	100						
Polo fetale con movimento cardiaco	0	0	86	100					
Ventricolo singolo	0	0	6	82	70	25	0	0	0
Falce	0	0	0	0	30	75	100	100	100
Ernia dell'intestino medio	0	0	0	0	100	100	100	50	0
Casi totali	6	11	15	17	10	13	15	11	6

Figura 7-6. Comparsa sequenziale di aspetti morfologici come il sacco corionico, il sacco vitellino, l'embrione e il feto nel 1° trimestre di gravidanza. Anche se si tratta di un'espressione utilizzata dagli Autori, parlare di "polo fetale" è inesatto; è preferibile usare i termini "embrione" e "feto". Si noti che il sacco corionico (gestazionale) è identificato in tutte le gravidanze normali a partire dalle 5 settimane mestruali. In tutte le gravidanze normali il sacco vitellino si osserva dalle 6 settimane mestruali in poi, e l'embrione dalle 7 settimane mestruali in poi. Anche se hanno un certo interesse scientifico, i tempi di comparsa del "ventricolo" (vescicola) cerebrale, della falce e dell'ernia dell'intestino medio non sono utili per datare in modo preciso la gravidanza. (Da Warren WB, Timor-Tritsch I, Peisner DB et al: Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structures. *Am J Obstet Gynecol* 161:747, 1989.)

Tabella 7-3 Età mestruale predetta (MA, *Menstrual Age*)* dalla misura[†] della lunghezza craniocaudale (CRL, *Crown Rump Length*)[‡]

CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA
0,2	3,7	2,2	8,9	4,2	11,1	6,2	12,6	8,2	14,2	10,2	16,1
0,3	5,9	2,3	9,0	4,3	11,2	6,3	12,7	8,3	14,2	10,3	16,2
0,4	6,1	2,4	9,1	4,4	11,2	6,4	12,8	8,4	14,3	10,4	16,3
0,5	6,2	2,5	9,2	4,5	11,3	6,5	12,8	8,5	14,4	10,5	16,4
0,6	6,4	2,6	9,4	4,6	11,4	6,6	12,9	8,6	14,5	10,6	16,5
0,7	6,6	2,7	9,5	4,7	11,5	6,7	13,0	8,7	14,6	10,7	16,6
0,8	6,7	2,8	9,6	4,8	11,6	6,8	13,1	8,8	14,7	10,8	16,7
0,9	6,9	2,9	9,7	4,9	11,7	6,9	13,1	8,9	14,8	10,9	16,8
1,0	7,2	3,0	9,9	5,0	11,7	7,0	13,2	9,0	14,9	11,0	16,9
1,1	7,2	3,1	10,0	5,1	11,8	7,1	13,3	9,1	15,0	11,1	17,0
1,2	7,4	3,2	10,1	5,2	11,9	7,2	13,4	9,2	15,1	11,2	17,1
1,3	7,5	3,3	10,2	5,3	12,0	7,3	13,4	9,3	15,2	11,3	17,2
1,4	7,7	3,4	10,3	5,4	12,0	7,4	13,5	9,4	15,3	11,4	17,3
1,5	7,9	3,5	10,4	5,5	12,1	7,5	13,6	9,5	15,3	11,5	17,4
1,6	8,0	3,6	10,5	5,6	12,2	7,6	13,7	9,6	15,4	11,6	17,5
1,7	8,1	3,7	10,6	5,7	12,3	7,7	13,8	9,7	15,5	11,7	17,6
1,8	8,3	3,8	10,7	5,8	12,3	7,8	13,8	9,8	15,6	11,8	17,7
1,9	8,4	3,9	10,8	5,9	12,4	7,9	13,9	9,9	15,7	11,9	17,8
2,0	8,6	4,0	10,9	6,0	12,5	8,0	14,0	10,0	15,9	12,0	17,9
2,1	8,7	4,1	11,0	6,1	12,6	8,1	14,1	10,1	16,0	12,1	18,0

*Misurata in settimane.

†Misurata in centimetri.

‡L'intervallo di confidenza al 95% è $\pm 8\%$ dell'età predetta.

Da Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ et al: Fetal crown-rump length: Reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high resolution real-time US. *Radiology* 182:501, 1992.

Nel 1° trimestre di gravidanza è possibile effettuare altre misurazioni fetali. Per esempio, Bovicelli et al⁴ nel 1981 hanno valutato il BPD fetale rispetto alla CRL del 1° trimestre per la predizione dell'età mestruale tra 7 e 13 settimane, e nel 1982 Selbing³⁹ ha pubblicato uno studio simile. Entrambi i gruppi hanno dimostrato che il BPD del 1° trimestre è un fattore predittivo dell'età mestruale accurato, ma non più preciso della CRL, e che aggiunge poco o nulla alla stima dell'età basata sulla CRL. Reece et al³¹ hanno ottenuto risultati simili utilizzando la circonferenza "addominale" (tronco) fetale all'inizio del 1° trimestre di gravidanza. Più recentemente, Sladkevicius et al⁶² hanno confrontato 21 diverse formule di datazione basate sulla CRL con 3 differenti formule di datazione basate sul BPD ottenute tra le 12 e le 14 settimane di età gestazionale con l'ecografia addominale in 167 gravidanze singole conseguenti a fecondazione *in vitro*, che quindi avevano un'età gestazionale sicuramente nota. I loro risultati hanno dimostrato che dalle formule basate sulla CRL si ricavava una stima dell'età di gravidanza molto accurata; inoltre, le formule basate sul BPD, pur essendo anch'esse abbastanza accurate, erano associate a meno errori di misura random rispetto alle formule basate sulla CRL. Questo ha portato gli Autori a concludere che il BPD è superiore rispetto alla CRL tra le 12 e le 14 settimane ai fini della datazione. In questo studio non sono state misurate AC, circonferenza cranica o lunghezza femorale, per cui non è possibile trarne alcuna conclusione rispetto alla CRL. In pratica, l'uso di sonde vaginali ad alta risoluzione consente di ottenere immagini più che accettabili della testa, dell'addome e del femore per la misura di circonferenza cranica, BPD, AC e lunghezza femorale dalle 10 settimane in poi. Tuttavia, dal momento che queste misure addizionali non necessariamente sono più precise della lunghezza della CRL nel predire l'età tra le 10 e le 13 settimane e il loro utilizzo in associazione con la CRL non migliora la stima dell'età, è difficile giustificare l'uso. Inoltre, esse sono tecnicamente di più difficile esecuzione rispetto alla misurazione della CRL e almeno finora il loro uso di routine non è necessario nel 1° trimestre. La transizione tra 1° e 2° trimestre (13-14 settimane) è il momento più opportuno per il passaggio dalla CRL a BPD, circonferenza cranica, AC e lunghezza femorale.

In sintesi, l'accuratezza delle misure fetali del 1° trimestre nel predire l'età mestruale è ben documentata; in questo periodo la variabilità delle dimensioni biologiche è scarsissima, a differenza di quanto avviene nel 3° trimestre di gravidanza, in cui l'espressione genetica individuale delle dimensioni fetali può dar luogo a una popolazione molto eterogenea. È inoltre assodato che, una volta che l'età mestruale è stata determinata o corroborata da una MSD molto precoce (2-14 mm) oppure dalla CRL embrionale o fetale nel 1° trimestre di gravidanza, l'età mestruale della gravidanza è stabilita e non deve mai essere cambiata sulla base di misurazioni biometriche eseguite più tardi. In realtà, lo stesso si può dire della stima ecografica dell'età in qualsiasi momento. Una misurazione precoce ne sostituisce una più tardiva e le stime ecografiche dell'età prima delle 20 settimane di gestazione sono altamente affidabili per la datazione della gravidanza. In quasi tutti i casi, le stime ecografiche dell'età prima delle 20 settimane di gestazione (tranne che nel concepimento assistito e nei casi in cui ci si è basati sulle tabelle della temperatura corporea basale) rappresentano l'informazione scientifica più accurata per stabilire l'età mestruale.

Un problema importante è il momento dell'ecografia quando le date sono incerte. Si è già stabilito che prima viene eseguita la misurazione, più accurata è la stima, in quanto la variabilità biologica aumenta nel corso della gestazione. Purtroppo una stima di

età a 7 settimane mestruali sarà estremamente accurata, ma fornirà poche altre informazioni utili su feto, placenta, volume del liquido amniotico e cervice. Un'alternativa è di attendere il 2° trimestre prima di eseguire l'ecografia per stabilire le date (da 15 a 18 settimane). Dal momento che le date sono in dubbio, la stima delle dimensioni uterine è importante per pianificare il momento dell'esame nelle prime fasi del 2° trimestre. Se si sceglie questa seconda opzione, l'accuratezza della datazione ne risentirà. Tuttavia, l'accuratezza tra le 15 e le 18 settimane è ancora eccellente e adeguata per tutti gli scopi clinici. Il vantaggio dell'attesa è la possibilità che offre di ottenere molte informazioni addizionali sulla salute del feto. Naturalmente, nulla vieta di eseguire l'ecografia sia nel 1° sia nel 2° trimestre. Il migliore rapporto costo/beneficio si ottiene all'inizio del 2° trimestre. Se le date di una gravidanza sono davvero incerte da un punto di vista clinico, si consiglia di eseguire l'ecografia quanto prima perché la stima dell'età gestazionale sia il più precisa possibile. Questa informazione può rivelarsi essenziale per il trattamento a lungo termine della gravidanza e quindi valere la spesa aggiuntiva.

2° E 3° TRIMESTRE DI GRAVIDANZA (14-42 SETTIMANE)

Nel 2° trimestre di gravidanza il feto è sufficientemente cresciuto in dimensioni da permettere la visualizzazione di notevoli dettagli anatomici (vedi Capitolo 9). Durante questo lasso di tempo è possibile identificare e misurare molte strutture,^{22,23,33,63,64} anche se le principali misure fetali utilizzate per la stima dell'età sono BPD, circonferenza cranica, AC e lunghezza femorale. Con l'addestramento e la pratica, esse si possono ricavare con un notevole grado di costanza e accuratezza. Tuttavia, bisogna sempre ricordare che le immagini e le misure vanno prese con grande cura in ogni caso e che si deve essere certi di riprodurre in tutto e per tutto la tecnica dell'Autore del quale si stanno utilizzando i dati. Occorre evitare di basarsi su misure ricavate da immagini scadenti o che rivelano anomalie fetali.

Gli strumenti moderni calcolano la stima dell'età virtualmente in tempo reale sul monitor in quanto i cursori sono adatti alla struttura sottoposta a misurazione. L'esaminatore deve resistere alla tentazione di "massaggiare" gli endpoint della misura se il calcolo dell'età sul monitor è maggiore o minore rispetto all'idea di biometria che si è già fatto. Invece, è fondamentale imparare le regole per ottenere ciascuna misura e applicarle rigorosamente, perché soltanto allora i risultati potranno essere interpretati in modo razionale.

BIOMETRIA: SEGUIRE LE REGOLE

Tutti gli specialisti devono essere addestrati nelle tecniche più adatte per eseguire le misurazioni biometriche fetali, perché su questi parametri si basano decisioni cruciali. Non è necessario ripetere ogni misura ottenuta in modo errato in quanto la correzione della misura probabilmente non influenzerà l'interpretazione del caso se l'errore è piccolo. Tuttavia, è importante che l'operatore possa riconoscere l'errore e si faccia un'idea tanto della sua grandezza quanto della sua direzione.

Per esempio, si supponga che un BPD sia stato erroneamente misurato in un feto di 21 settimane di età mestruale, nota in base alla CRL embrionale precoce. Il valore errato è di 4,7 cm e quindi l'età predetta in base al BPD è di 20,2 settimane. L'analisi dell'errore porta a rendersi conto che il BPD era leggermente sottostimato. Si può riconoscere che un BPD che predice 20,2

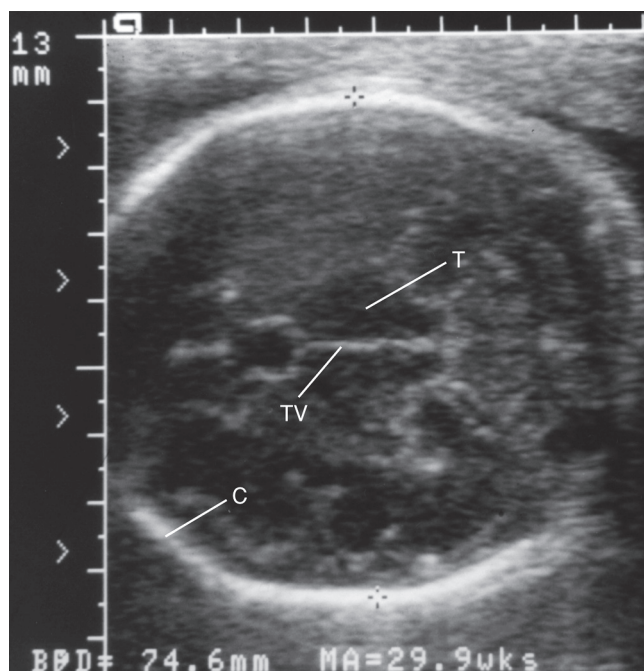


Figura 7-7. Il diametro biparietale può essere determinato in modo accurato attraverso qualsiasi piano di sezione che intersechi il terzo ventricolo (TV) e il talamo (T). I margini dei calvaria (C) devono essere simmetrici. Il primo criterio assicura che il piano di sezione sia preso sul piano craniocaudale appropriato, mentre il secondo assicura che il trasduttore sia orientato perpendicolarmente all'asse centrale della testa. Si noti che la misura è di 74,6 mm.

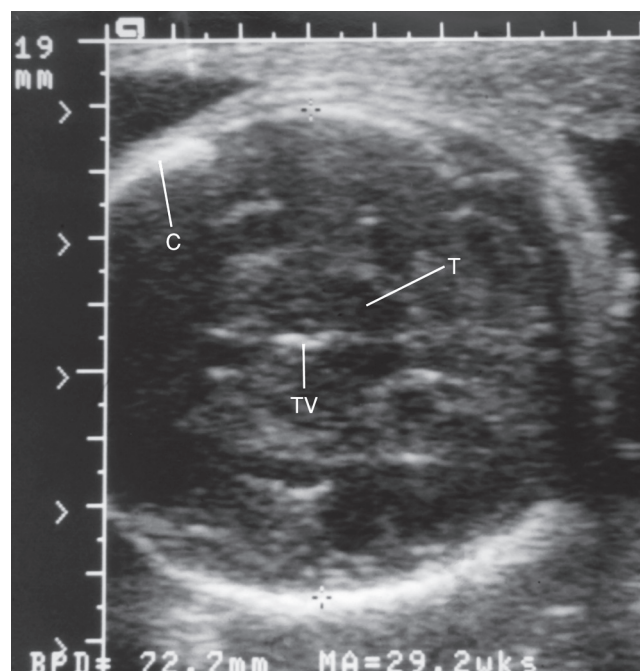


Figura 7-8. Immagine dello stesso feto della Figura 7-7 eseguita a distanza di qualche minuto. Questa misura del diametro biparietale soddisfa due dei criteri necessari per essere stata eseguita attraverso il terzo ventricolo (TV) e il talamo (T), ma non soddisfa il criterio di dimostrare calvari simmetrici (C). Il diametro biparietale (BPD, *BiParietal Diameter*) misurato da questo piano (72,7 mm) è di 2 mm più piccolo del BPD appropriatamente misurato (74,6 mm) (vedi Fig. 7-7). È probabile che questo grado di errore non sia clinicamente significativo.

settimane rientra nel range di normalità. La correzione dell'errore sposterebbe la misura verso l'età mestruale nota. Chiaramente, non c'è motivo di sprecare tempo a correggere l'errore. Si noti che questo commento è applicabile soltanto agli errori occasionali di piccola entità e non vale per gli errori sistematici o su ampia scala, che devono essere corretti rapidamente.

Numerosi sono gli errori che si possono commettere nelle misurazioni biometriche, causati, per esempio, da un'errata impostazione dell'apparecchiatura, da un'aberrazione del trasduttore e dal tipo di trasduttore utilizzato. È importante rivolgersi al produttore dell'apparecchiatura onde assicurarsi che lo strumento sia stato correttamente programmato per eseguire accurate misure lineari in ogni direzione sul monitor, che le tabelle biometriche siano state esattamente incluse nel software di calcolo della macchina e infine che i calcoli conseguenti siano precisi. Pur non avendo un controllo diretto su queste correzioni, l'ecografista accorto non dà mai per scontato che il suo strumento sia sempre accurato da questo punto di vista. *A parte l'ottimizzazione dell'immagine, soltanto due sono gli aspetti delle misurazioni biometriche che è possibile scegliere: il piano di sezione e gli endpoint della misurazione* (Figg. da 7-7 a 7-12).

Il BPD può essere correttamente misurato attraverso ogni piano di sezione che attraversi il terzo ventricolo e il talamo (vedi Fig. 7-7).⁶⁶

Agli albori della misurazione di questo parametro, il BPD era definito come la distanza più ampia tra le eminenze parietali. Il BPD "più ampio" non sempre si ottiene attraverso un piano di sezione che attraversi il terzo ventricolo e il talamo, bensì, occasionalmente, a un livello più cefalico.⁶⁵ Tuttavia, più che ricercare il diametro più ampio, la convenzione vigente allo stato attua-

le, in tutti i centri degli Stati Uniti, è quella di misurare tutti i feti nello stesso piano anatomico.

Ai fini della misurazione del BPD, è accettabile qualsiasi piano di sezione attraverso un arco a 360° che passi per il talamo e il terzo ventricolo. Ciò significa che una misura accurata si può ottenere attraverso un numero infinito di piani (il significato di questo punto verrà chiarito in seguito).

Le regole per la misurazione del BPD prescrivono che il piano di sezione corretto attraversi il terzo ventricolo e il talamo, come già osservato, che i calvaria siano lisci e simmetrici bilateralmente e infine che i cursori vadano costantemente posizionati secondo uno dei tre modi seguenti: margine esterno del calvarium prossimale fino al margine interno del calvarium distale, margine interno del calvarium prossimale fino al margine esterno del calvarium distale o dal punto medio del calvarium prossimale fino al punto medio del calvarium distale. La misurazione dal margine esterno del calvarium prossimale fino al margine esterno del calvarium distale è scorretta. I primi due criteri definiscono il preciso piano di sezione. Dal momento che due sono i criteri che devono essere soddisfatti per ottenere un piano di sezione appropriato, la misurazione del BPD deve essere considerata "bidimensionale". Il terzo criterio descrive gli endpoint appropriati della misurazione.

Dal momento che i calvaria sono fortemente ecogeni e simmetrici e il talamo è disposto in modo simmetrico intorno al terzo ventricolo, il BPD è una misura ottenibile con grande costanza e accuratezza. La simmetria rende semplice controllare di avere ottenuto il corretto piano di sezione.

Alcuni errori comuni nella misurazione del BPD sono illustrati nelle Figure 7-8 e 7-12A.

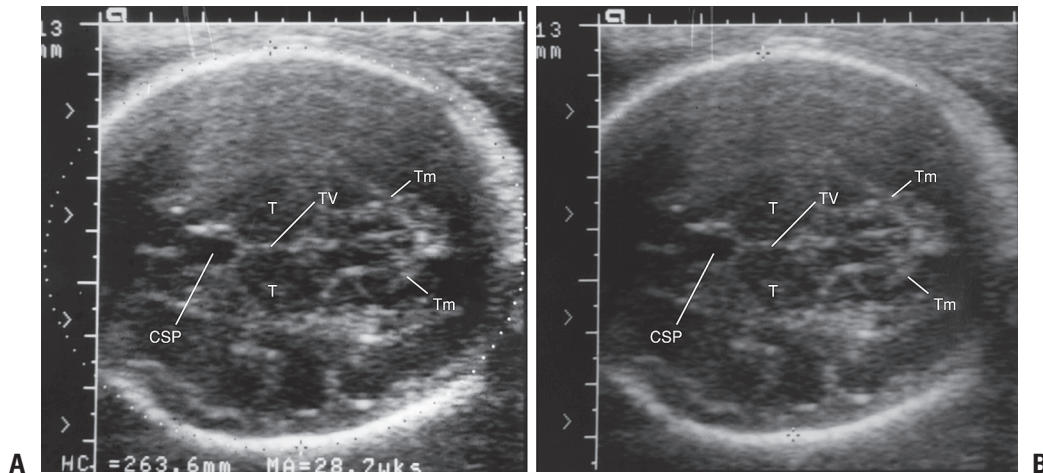


Figura 7-9. Immagine dello stesso feto della Figura 7-7 eseguita a distanza di qualche minuto. Come nella Figura 7-7, questo piano di sezione soddisfa i due criteri per misurare un diametro biparietale (BPD, *BiParietal Diameter*) (T, nucleo talamico, TV, terzo ventricolo). **A.** Tuttavia, soddisfa anche il terzo criterio necessario per misurare una circonferenza cranica; il piano è orientato correttamente sulla base cranica. La dimostrazione del cavo del setto pellucido (CSP) anteriormente e dello iato tentoriale posteriormente (Tm, tentorio) documenta un corretto orientamento del piano di sezione sulla base cranica. Dal momento che questo piano di sezione soddisfa accuratamente tutti i criteri per la misurazione della circonferenza cranica (HC, *Head Circumference*) e dal momento che l'ellissi corrisponde perfettamente ai margini dei calvaria, è corretto dedurre che la misura di 263,6 mm sia molto precisa. **B.** Si noti che la misura del BPD è 74,2 mm, una differenza di soli 0,4 mm rispetto a quella della Figura 7-7, a riprova che qualsiasi piano attraverso il talamo e il terzo ventricolo con calvari simmetrici misura in modo accurato il BPD.

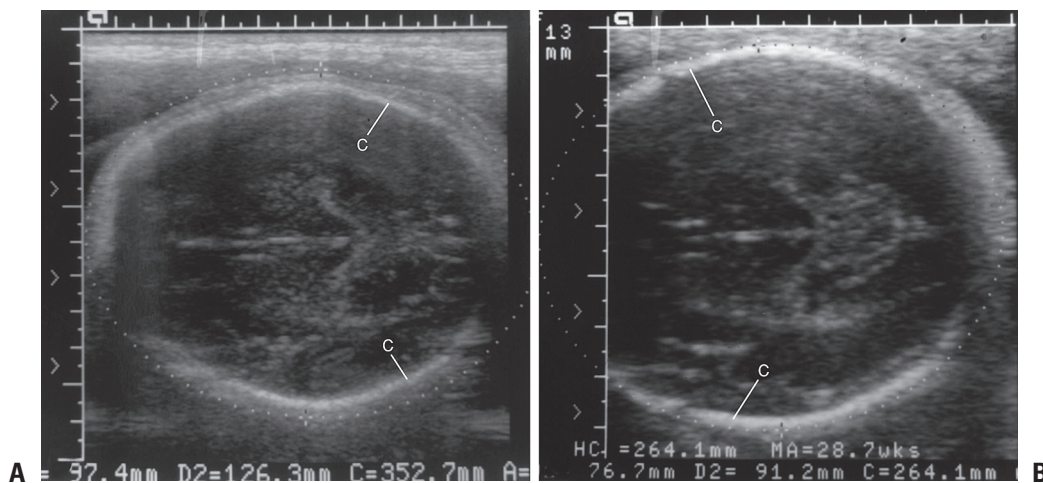


Figura 7-10. Immagine dello stesso feto della Figura 7-7 eseguita a distanza di qualche minuto. **A.** Uno dei motivi per cui fu sviluppato il trasduttore lineare lungo era quello di comprendere l'intero calvarium fetale nelle fasi avanzate della gravidanza per misurare sia il diametro biparietale sia il diametro occipitofrontale, entrambi necessari per calcolare la circonferenza cranica. Successivamente, con i progressi della tecnologia di misurazione, si ritenne necessario visualizzare l'ellissi generata dal computer come "adattata" a tutto il margine del calvarium. Tuttavia, durante questa misurazione è stato commesso un errore: l'ecografista ha adattato l'ellissi al margine del cuoio capelluto anziché a quello del calvarium (C). **B.** Con trasduttori lineari più corti, l'ellissi si approssimava a una porzione del margine del calvarium, senza peraltro creare un errore significativo. Non è necessario avere un trasduttore lineare lungo per il solo scopo di dimostrare l'intero perimetro di una testa fetale nel 3° trimestre.

Occorre ricordare che il BPD può essere ottenuto attraverso un numero infinito di piani. Tuttavia, nel senso più stretto, il metodo migliore per ricavare la circonferenza cranica è attraverso un unico piano di sezione; ne consegue che la circonferenza cranica è una misura più difficile da ottenere costantemente in modo corretto. Il piano corretto di sezione è parallelo alla base cranica e quindi più spostato in senso cefalico anteriormente rispetto a quanto lo sia posteriormente. Mentre quando si esegue una misurazione del BPD il trasduttore deve essere correttamente orientato su due piani, la circonferenza cranica richiede che il trasduttore sia correttamente orientato su tre piani. Dal momento che tre

sono i criteri da soddisfare per ottenere un piano di sezione appropriato, la misurazione della circonferenza cranica deve essere considerata tridimensionale. Per misurare il BPD, il trasduttore deve essere (1) perpendicolare alle ossa parietali e (2) collocato nella corretta posizione cefalocaudale così da intersecare il terzo ventricolo e il talamo. Per misurare la circonferenza cranica, devono essere soddisfatti i due criteri per il BPD, e il piano del trasduttore deve essere appropriatamente orientato sulla base cranica. La base cranica, avendo una forma molto irregolare, non viene utilizzata per orientare il piano della circonferenza cranica, mentre ci si serve dei punti di repere dell'anatomia cerebrale.

Le regole per misurare la circonferenza cranica sono indicate di seguito. Il piano di sezione corretto attraversa il terzo ventricolo e il talamo nella porzione centrale del cervello (come con il BPD), ma il cavo del setto pellucido deve essere visibile nella parte anteriore del cervello e lo iato tentoriale deve essere visibile nella parte

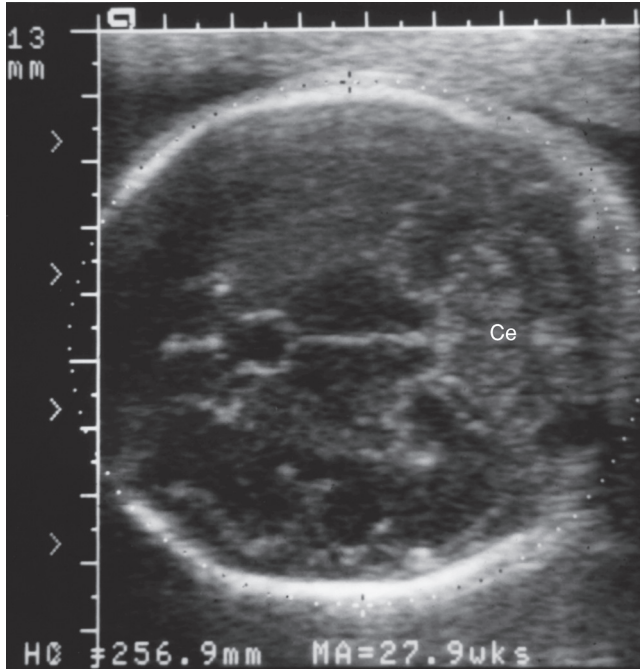


Figura 7-11. Questa è la stessa immagine della Figura 7-7 ora utilizzata per misurare la circonferenza cranica (HC, *Head Circumference*). Il piano di sezione soddisfa tutti i criteri necessari per la misura del diametro biparietale ma non è correttamente orientato sulla base cranica per la misura della HC. Si noti che posteriormente il cervelletto (Ce) è più visibile dello iato tentoriale. La HC misurata su questo piano di sezione è 256,9 m, contro i 263,6 mm misurati sul piano appropriato (cfr. Fig. 7-9A).

posteriore del cervello. Alcuni per indicare questo aspetto anatomico parlano di una “freccia”; il cavo del setto pellucido e le corna frontali sono le “penne”, mentre il terzo ventricolo e l’acquedotto di Silvio sono il “fusto”; infine, la cisterna ambiens, la cisterna quadrigemina e lo iato tentoriale formano la “punta di freccia”. I calvaria devono essere lisci e simmetrici bilateralmente. Dopo avere ottenuto il piano di sezione appropriato, si posizionano i cursori sul margine esterno della parete del calvarium prossimale e sul margine esterno della parete del calvarium distale. La maggior parte degli apparecchi moderni permette di sovrapporre ai margini del calvarium un’ellissi generata dal computer (vedi Fig. 7-9A). Non si deve visualizzare tutto il perimetro del calvarium per misurare accuratamente la circonferenza cranica.⁶ L’ellissi consente di stimare in modo adeguato il perimetro della testa anche quando non è completamente visualizzata (vedi Fig. 7-10).

Occorre notare diversi aspetti. Innanzitutto, un BPD appropriatamente misurato può essere ottenuto sulla stessa immagine come una misura della circonferenza cranica appropriatamente orientata (vedi Fig. 7-9B), ma il contrario non è necessariamente vero (vedi Figg. 7-11 e 7-12). In secondo luogo, la posizione dei cursori più indicata per misurare la circonferenza cranica non è quella corretta per la misura del BPD (cfr. Fig. 7-9A e B); pertanto, se sull’immagine si misura il BPD per primo, i cursori devono essere spostati prima che l’ellissi generata dal computer si sovrapponga ai margini del calvarium per la determinazione della circonferenza cranica. Infine, è importante essere sicuri che l’ellissi sia adattata ai calvaria e non al cuoio capelluto (vedi Fig. 7-10A). Ancora una volta l’esaminatore, qualora rilevi un errore, dovrà soffermarsi ad analizzarlo per determinarne sia la direzione sia l’entità. Se per esempio l’ecografista adatta l’ellissi alla cute del cuoio capelluto e non ai calvaria, la misura della circonferenza cranica risulta aumentata (“direzione” dell’errore) e, in un feto in fase avanzata di sviluppo e di grandi dimensioni, tale scarto sarà notevole (“entità” dell’errore). In un feto meno sviluppato, invece, l’errore sarà di piccola entità. Tra le comuni misurazioni biometriche, la più semplice tecnicamente è quella della

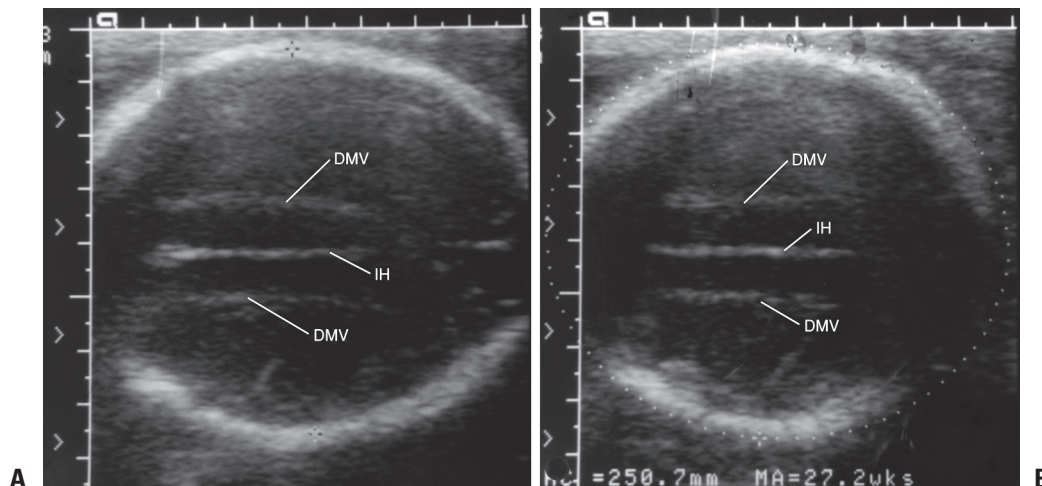


Figura 7-12. Immagine dello stesso feto della Figura 7-7 eseguita a distanza di qualche minuto. **A.** Questa misura del diametro biparietale (BPD, *BiParietal Diameter*) soddisfa il criterio dei calvaria simmetrici, ma non è stata ottenuta attraverso il talamo e il terzo ventricolo, bensì troppo vicino al vertice. Le tre “linee” osservate in questa immagine sono state comunemente mostrate nella letteratura ecografica. La linea centrale è la scissura interemisferica (IH, *InterHemispheric fissure*). Le linee laterali sono echi composti delle vene midollari profonde (DMV, *Deep Medullary Vein*) che drenano la sostanza bianca periventricolare. Pertanto, questo piano è ottenuto in direzione cefalica rispetto ai corpi ventricolari laterali e la misura del BPD in questo piano sottostima l’età. Si confronti questa misura di 71,9 mm con quella ottenuta sul piano corretto come illustrato nella Figura 7-7 (74,6 mm). **B.** Anche la circonferenza cranica misurata su questo piano sottostima l’età. Si confronti la misura di 250,7 mm con la circonferenza cranica correttamente misurata (263,6) in questo feto (cfr. Fig. 7-9A).

lunghezza femorale, essenzialmente unidimensionale. Il trasduttore deve essere allineato con l'asse lungo dell'osso per ottenere un piano di sezione appropriato. Non sono necessarie altre correzioni. Tuttavia, questo non significa che gli errori di misurazione o di osservazione siano rari;^{10,67,68} anzi, è vero il contrario.

La prima cosa da sapere riguardo alla determinazione della lunghezza femorale è che in realtà non si deve misurare l'intero femore, ma solo le porzioni ossificate di diafisi e metafisi (Fig. 7-13),¹⁰ escludendo quindi le estremità cartilaginee. La porzione ossificata del femore è più visibile ecograficamente rispetto alle estremità non ossificate. Tuttavia, le estremità cartilaginee del femore sono facilmente visualizzabili (Fig. 7-14) e, anche se sono escluse, esse sono fondamentali per assicurare l'accuratezza e la costanza della misurazione della lunghezza femorale. Per ottenere la misura in modo accurato, il trasduttore deve essere allineato all'asse lungo della diafisi. Come si fa a sapere se l'allineamento è corretto? Un metodo è quello di considerare la lunghezza femorale maggiore come parametro più accurato; ciò presuppone che l'unico errore potenziale sia sottostimare l'osso in quanto il trasduttore è allineato inappropriatamente con l'osso. Questo presupposto è falso.

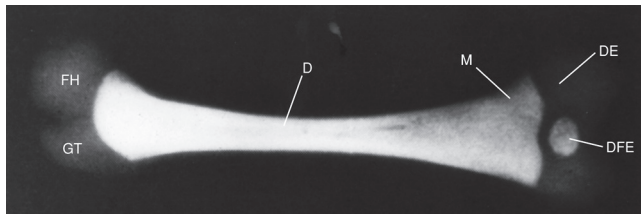


Figura 7-13. Radiografia del femore da un campione autoptico di neonato a termine. Le misure ecografiche del "femore" comprendono soltanto la porzione ossificata della diafisi (D) e della metafisi (M). La testa femorale cartilaginea (FH, *Femoral Head*), il grande trocantere (GT) e l'epifisi distale (DE, *Distal Epiphysis*) non sono compresi nella misurazione. Da questa misurazione viene escluso anche il centro di ossificazione secondaria epifisaria femorale distale (DFE, *Distal Femoral Epiphyseal*) quando va incontro a ossificazione.

Ci si assicura dell'appropriato allineamento con l'asse lungo del femore dimostrando che sia la testa femorale o il grande trocantere sia il condilo femorale si trovano contemporaneamente sul piano di sezione (Fig. 7-15).¹⁰ Se queste due strutture sono

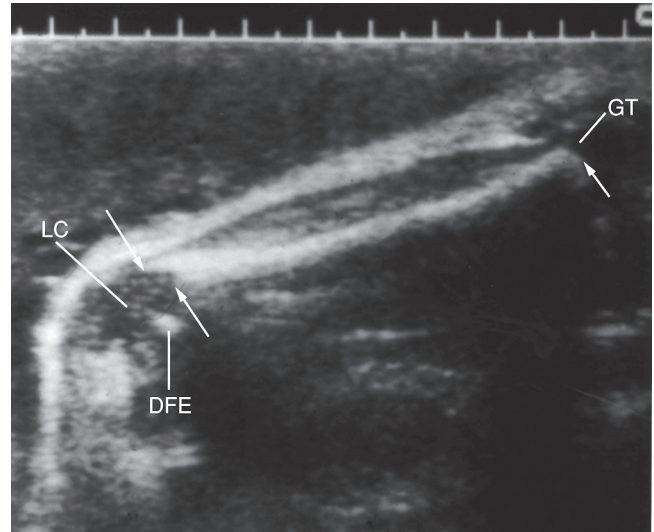


Figura 7-15. Ecografia che mostra il femore di un feto a metà del 3° trimestre. Questa è un'immagine ideale da cui misurare il femore. Dal momento che si osservano il grande trocantere (GT) e il condilo laterale (LC, *Lateral Condyle*) dell'epifisi distale, si può essere sicuri di avere ottenuto il piano appropriato attraverso l'asse lungo della diafisi femorale. Non resta da fare altro che posizionare appropriatamente gli endpoint della misurazione (cioè i cursori elettronici). Il cursore prossimale viene facilmente posizionato alla giunzione tra osso e cartilagine (*freccia corta*). Tuttavia, bisogna fare una scelta distalmente: si deve comprendere la "punta" (*freccia lunga*) lungo il margine laterale? Si confronti con la Figura 7-13. Non esiste una "punta" ossificata di questo tipo. Tale struttura, che si osserva solo ecograficamente, non deve essere compresa nella misurazione perché introdurrebbe una significativa sovrastima delle dimensioni femorali. L'unico modo di scegliere l'endpoint corretto per posizionare il cursore di misurazione distale è visualizzare chiaramente la giunzione tra epifisi distale e metafisi (*freccia corta*). Inoltre, questa immagine evidenzia chiaramente il centro di ossificazione (DFE) dell'epifisi distale.

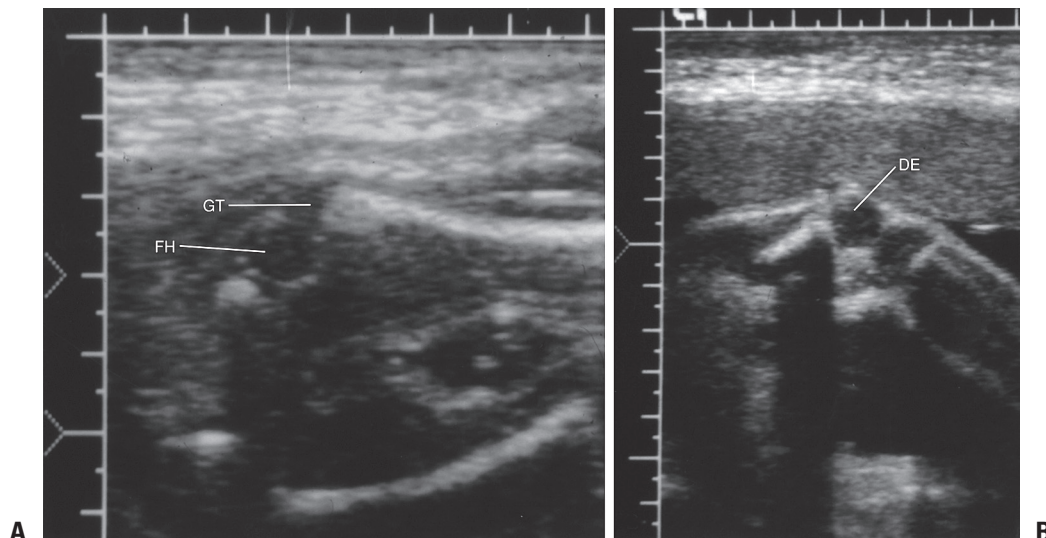


Figura 7-14. **A.** Ecografia del femore fetale prossimale. Si confronti con la Figura 7-13. Il grande trocantere (GT) cartilagineo e la testa femorale (FH, *Femoral Head*) non sono compresi nella misurazione del femore anche se si visualizzano chiaramente. **B.** Ecografia del femore distale (cfr. Fig. 7-13). Si osserva chiaramente anche l'epifisi distale cartilaginea (DE, *Distal Epiphysis*), che però non è compresa nella misurazione fetale. Pur non rientrando nella misurazione, le estremità cartilaginee del femore sono cruciali per ottenere misure femorali altamente accurate e riproducibili (vedi il testo).

visibili, il piano senza alcun dubbio attraversa l'asse femorale lungo. Pertanto, una volta sicuri di avere scelto il piano di sezione più adatto per ottenere una misura accurata, non rimane altro da fare che posizionare appropriatamente gli endpoint di misurazione corretti. Ancora una volta, sono le estremità cartilaginee che devono servire da punti di riferimento per il preciso posizionamento dei cursori di misurazione. I cursori vengono posizionati alla giunzione dell'osso con la cartilagine (vedi Fig. 7-15). È importante non scegliere semplicemente come endpoint di misurazione l'estremità con eco più brillante a causa della presenza di un'entità che è stata denominata "punto femorale distale". Il punto femorale distale non fa parte della metafisi ossea;¹⁰ comprenderlo nella misurazione significa ottenere una misura del femore significativamente errata per eccesso. Pertanto, le regole per la misurazione del femore sono le seguenti: innanzitutto, occorre allineare il trasduttore al femore e "congelare" il piano che permette di visualizzare sia la testa femorale cartilaginea sia il condilo distale; quindi bisogna posizionare i cursori di misurazione alla giunzione tra cartilagine e osso, facendo attenzione a evitare il punto femorale distale; infine, si tenga presente che la circonferenza addominale è la più difficile delle quattro misurazioni normalmente eseguite. Come nel caso della circonferenza cranica, la circonferenza addominale è una misura tridimensionale; purtroppo, però, l'anatomia addominale non è simmetrica come quella cerebrale e inoltre non esiste un margine eco-

graficamente riflettente come quello del calvarium che permetta di controllare la perpendicolarità dell'asse planare e avere endpoint di misurazione facilmente visualizzabili.

La circonferenza addominale si misura in una sede che permetta di valutare le dimensioni epatiche. Il fegato è l'organo più grande del tronco fetale e le sue dimensioni rispecchiano le aberrazioni di crescita, sia sotto forma di sviluppo insufficiente sia di macrosomia. Pertanto, tale circonferenza non si misura a livello della "vita" fetale (ombelico), come si fa nell'adulto, bensì nella posizione in cui è maggiore il diametro trasverso del fegato. Questa può essere determinata ecograficamente come il punto in cui le vene porta destra e sinistra si continuano l'una nell'altra (Fig. 7-16).⁶⁹ Alcuni per indicare questa confluenza anatomica delle vene porta intraepatiche usano l'espressione "bastone da hockey".

Pertanto, le regole per la misurazione della circonferenza addominale fetale sono le seguenti: il piano cefalocaudale corretto è nella posizione in cui le vene porta destra e sinistra si continuano l'una nell'altra; l'aspetto delle coste inferiori è simmetrico; infine, si evidenzia la minore lunghezza del segmento ombelicale della vena porta sinistra. Se si visualizza un segmento lungo, il trasduttore è erroneamente angolato verso il basso invece di essere perpendicolare alla linea mediana (vedi Fig. 7-16C).⁶⁹ Dopo che questo piano di sezione è stato "congelato" sul monitor, l'ellissi viene adattata al margine cutaneo. Si noti che la procedura è completamente diversa rispetto a quella adottata per la cir-

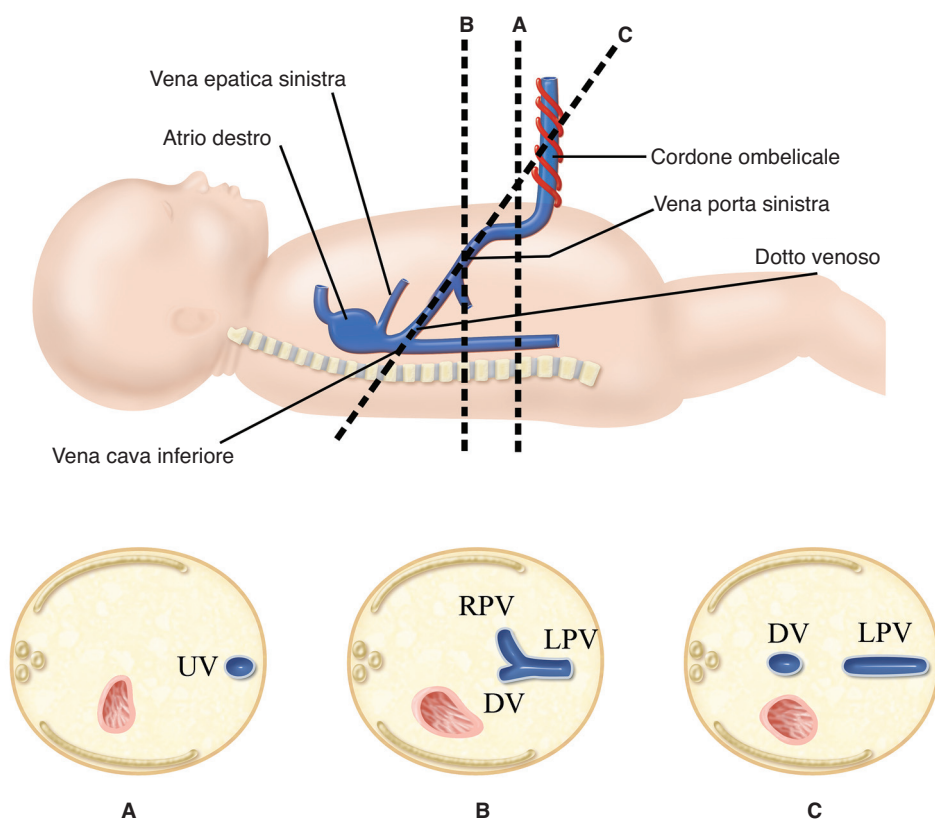


Figura 7-16. Circolazione venosa ombelicale nel fegato fetale. **A.** Piano di sezione che evidenzia la vena ombelicale (UV, *Umbilical Vein*) nell'asse corto (cfr. Fig. 7-17A). Questo piano è troppo caudale per la misurazione della circonferenza addominale. **B.** Piano di sezione attraverso la giunzione della vena porta sinistra (LPV, *Left Portal Vein*) e della vena porta destra (RPV, *Right Portal Vein*) (cfr. Fig. 7-17B). Questo è il livello corretto per la misurazione della circonferenza addominale (DV, dotto venoso). **C.** Piano di sezione allineato lungo il decorso dell'LPV (cfr. Fig. 7-17C). Si noti che questo piano è troppo inclinato su un asse craniocaudale. (Illustrazione di James A. Cooper, MD, San Diego, CA.)

conferenza cranica, dove non si adatta l'ellissi specificamente al margine cutaneo bensì al margine del calvarium. È importante ricordare che il margine cutaneo può essere appoggiato ad altre strutture molli come la placenta o il miometrio ed essere relativamente poco evidente. Si ricordi che il margine costale è facilmente visualizzabile, e si può erroneamente adattare il margine dell'ellissi alle coste invece che alla cute, il che comporta una significativa sottostima della circonferenza addominale. Questo errore ha conseguenze relativamente scarse sulla stima dell'età mestruale, mentre ha un effetto molto maggiore sulla determinazione del peso.

In molti casi, i punti di repere della misurazione della circonferenza addominale fetale sono documentati in modo meno che ottimale. In tal caso, l'operatore dovrebbe affidarsi alla seguente regola: "rotondo" copre una moltitudine di errori. Questa regola implica che se i punti di repere anatomici desiderati sono difficili da visualizzare, la stima della circonferenza quando i diametri trasverso e anteroposteriore dell'addome sono pressoché uguali è probabile che sia più accurata rispetto alle stime in cui i diametri sono diversi. In ossequio a questo principio, si eviti di esercitare una pressione eccessiva con il trasduttore, perché la forma dell'addome ne risulterebbe distorta.

Diametro biparietale

In letteratura, il diametro biparietale è stato indicato come il parametro più significativo su cui basarsi per stabilire l'età mestruale.^{12,22,23,28,33,63,64,70} La tecnica di misurazione e i possibili trabocchetti sono stati descritti in precedenza. L'età mestruale può essere determinata utilizzando una tabella di riferimento standard (Tab. 7-4), tuttavia gli strumenti moderni calcolano immediatamente l'età durante l'esecuzione della misurazione stessa.

Tutti riportano che il diametro biparietale si è dimostrato uno strumento accurato per determinare l'età mestruale prima delle 20 settimane. Per esempio, Hadlock, Harrist e Martinez-Poyer²² hanno dimostrato una variabilità ± 1 settimana (2 DS) in una popolazione di 1771 pazienti con anamnesi mestruale tra le 14 e le 20 settimane (Tab. 7-5). Persson e Weldner⁶⁴ e Rossavik e Fishurne³³ hanno ottenuto risultati simili in pazienti con data di concepimento nota, come anche Crespigny e Speirs⁷⁰ in un'ampia casistica di pazienti la cui data era stata confermata con la CRL nel 1° trimestre di gravidanza. Inoltre, Campbell et al⁵ e Waldenström, Axelsson e Nilsson,⁶ in studi indipendenti, hanno dimostrato che un diametro biparietale misurato tra le 14 e le 20 settimane mestruali è un predittore migliore della data stimata della gravidanza rispetto a un'anamnesi mestruale ottimale. Praticamente tutti gli studi hanno riscontrato un aumento progressivo della variabilità da 20 settimane fino al termine, ma il grado in cui la variabilità aumenta alla fine del 3° trimestre di gravidanza è stato oggetto di un certo disaccordo in letteratura.^{12,28,70,71} La maggior parte dei primi Autori ha concluso che la variabilità in questo periodo è di circa $\pm 3,5$ settimane (2 DS), ma Kurtz et al²⁸ hanno riportato una variabilità di ± 2 settimane in questo periodo. La differenza è con ogni probabilità un fenomeno statistico, in quanto la valutazione matematica di Kurtz et al è stata eseguita su valori medi provenienti da diversi centri e non comprende direttamente alcun dato grezzo delle 25 000 pazienti che formano la base del loro studio. La variabilità da loro riportata rappresenta quindi l'intervallo di confidenza della media e non è comparabile con la deviazione standard riportata da altri Autori.¹² In studi compiuti su pazienti con anamnesi mestruale ottimale, la

Tabella 7-4

Età mestruale predetta in base alla misura del diametro biparietale (BPD, BiParietal Diameter)

BPD (cm)	Età mestruale (settimana)	BPD (cm)	Età mestruale (settimana)
2,6	13,9	6,2	25,3
2,7	14,2	6,3	25,7
2,8	14,5	6,4	26,1
2,9	14,7	6,5	26,4
3,0	15,0	6,6	26,8
3,1	15,3	6,7	27,2
3,2	15,6	6,8	27,6
3,3	15,9	6,9	28,0
3,4	16,2	7,0	28,3
3,5	16,5	7,1	28,7
3,6	16,8	7,2	29,1
3,7	17,1	7,3	29,5
3,8	17,4	7,4	29,9
3,9	17,7	7,5	30,4
4,0	18,0	7,6	30,8
4,1	18,3	7,7	31,2
4,2	18,6	7,8	31,6
4,3	18,9	7,9	32,0
4,4	19,2	8,0	32,5
4,5	19,5	8,1	32,9
4,6	19,9	8,2	33,3
4,7	20,2	8,3	33,8
4,8	20,5	8,4	34,2
4,9	20,8	8,5	34,7
5,0	21,2	8,6	35,1
5,1	21,5	8,7	35,6
5,2	21,8	8,8	36,1
5,3	22,2	8,9	36,5
5,4	22,5	9,0	37,0
5,5	22,8	9,1	37,5
5,6	23,2	9,2	38,0
5,7	23,5	9,3	38,5
5,8	23,9	9,4	38,9
5,9	24,2	9,5	39,4
6,0	24,6	9,6	39,9
6,1	25,0	9,7	40,5
Stime di variabilità (± 2 DS) (settimana)			
12-18		$\pm 1,2$	
18-24		$\pm 1,7$	
24-30		$\pm 2,2$	
30-36		$\pm 3,1$	
36-42		$\pm 3,2$	

DS, deviazione standard.

Da Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al: Fetal biparietal diameter: A critical reevaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J Ultrasound Med* 1:97, 1982; Hadlock FP, Deter LR, Harrist RB et al: Estimating fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 152:497, 1984.

variabilità nella stima dell'età in base al diametro biparietale della fine del 3° trimestre si è costantemente dimostrata pari a circa $\pm 3,5$ settimane. Questo dato è stato confermato da ampie serie di pazienti in Australia, in cui l'età mestruale era stata confermata nelle prime fasi di gravidanza con la CRL.⁷⁰ Da entrambi gli ultimi studi, tuttavia, erano escluse le pazienti con anomalie della forma della testa fetale, gravidanza multipla e malattie potenzialmente in grado di incidere sulla crescita fetale. L'ampia variabilità associata con l'uso del diametro biparietale nel 3° trimestre è stata confermata da uno studio di Benson e Doubilet⁷ in donne

Tabella 7-5 Variabilità ($\pm$ DS) nella predizione dell'età mestruale in base alle misure ecografiche (da 14 a 20 settimane)

Parametro	Hadlock, Harrist e Martinez-Poyer ²²	Rossavik e Fishburne ³³	Persson e Weldner ⁶⁴	Benson e Doubilet ⁷
Diametro biparietale	0,94	1,02	0,92	1,40
Circonferenza cranica	0,84	0,92	ND	1,20
Circonferenza addominale	1,04	1,12	ND	2,10
Lunghezza femorale	0,96	ND	0,98	1,40
Diametro biparietale, lunghezza femorale	0,80	ND	0,78	ND
Circonferenza cranica, lunghezza femorale	0,76	ND	ND	ND

ND, non definito; DS, deviazione standard.

Tabella 7-6 Variabilità ($\pm$ DS) nella predizione dell'età mestruale nella seconda metà della gravidanza

Parametro	Settimana 20-26	Settimana 26-32	Settimana 32-42
Diametro biparietale	2,1	3,8	4,1
Diametro biparietale corretto	1,9	3,3	3,8
Circonferenza cranica	1,9	3,4	3,8
Circonferenza addominale	3,7	3,0	4,5
Lunghezza femorale	2,5	3,1	3,5

DS, deviazione standard.

Adattata da Benson CB, Doubilet PM: Sonographic prediction of gestational age: Accuracy of second and third trimester fetal measurements. AJR Am J Roentgenol 157:1275, 1991.

la cui anamnesi mestruale era stata stabilita in una fase precedente della gravidanza con la CRL; in questo studio, tuttavia, non è stato fatto alcun tentativo per eliminare le gravidanze multiple o le pazienti con potenziali alterazioni di crescita. Secondo questi Autori la variabilità nella determinazione dell'età mestruale per mezzo del diametro biparietale raggiungeva un picco di circa 4,1 settimane (2 DS) verso la fine del 3° trimestre di gestazione (Tab. 7-6).

In certe circostanze (per es. rottura delle membrane, presentazione podalica, gravidanza multipla), le alterazioni di forma della testa fetale possono portare a errori ancora più gravi di quelli qui citati. Se si sospetta che la forma del calvarium non sia tipica, si deve misurare l'indice cefalico per valutare la forma della testa (vedi Fig. 7-5). Per calcolare l'indice cefalico ci si basa sul diametro biparietale e sul diametro fronto-occipitale (FOD, *Fronto-Occipital Diameter*), misurato da margine esterno a margine esterno dei calvaria:

$$\text{Indice cefalico} = \text{BPD}/\text{FOD} \times 100$$

Tecnicamente, i produttori di solito desumono l'indice cefalico dagli assi lungo e corto dell'ellissi della circonferenza cranica. Dal momento che l'asse corto dell'ellissi della circonferenza cranica non è in realtà un diametro biparietale, si introduce un errore lieve e clinicamente insignificante negli indici cefalici calcolati in questo modo. Nel primo studio in utero su questo argomento, Hadlock et al¹¹ hanno valutato 316 pazienti tra le 14 e le 40 settimane mestruali dimostrando che l'indice cefalico era essenzialmente indipendente dall'età nel tempo, con un valore medio di 78,3 e una DS di 4,4. Questi Autori hanno concluso che un indice cefalico maggiore di 1 DS al di sopra o al di sotto della media (<74, >83) può essere associato a un'alterazione significa-

tiva della misura del diametro biparietale attesa per una determinata età mestruale e che la circonferenza cranica può essere usata come mezzo alternativo per stabilire l'età in questi casi. Gray et al⁷² hanno osservato alterazioni minime del valore medio dell'età. Doubilet e Greenes⁹ hanno raccomandato un approccio alternativo alle potenziali variazioni della forma della testa calcolando di routine un diametro biparietale corretto per la forma della testa basato su un indice cefalico idealizzato, pari a 78:

$$\text{BPD corretto per la forma della testa} = (\text{BPD} \times \text{FOD})/1,265$$

Come previsto, con questa correzione per la forma della testa, il diametro biparietale diventa equivalente alla circonferenza cranica quanto ad accuratezza della predizione dell'età mestruale, essendo stato reso indipendente dalla forma della testa.^{7,9}

Circonferenza cranica

La circonferenza cranica neonatale è un importante strumento di valutazione della crescita della testa e ha acquisito maggiore importanza come misura ecografica in utero in quanto indipendente dalla forma del cranio. La misurazione viene eseguita come descritto in precedenza (vedi Fig. 7-9A). Se il sistema ecografico non permette di utilizzare l'ellissi generata dal computer, è possibile avere una stima affidabile della circonferenza cranica in base all'asse più corto e a quello più lungo del cranio fetale, misurato da tavolo esterno a tavolo esterno (le stesse misure utilizzate per calcolare l'indice cefalico). Anche se idealmente si dovrebbe utilizzare per questo calcolo la formula per la circonferenza di un'ellisse, una stima adeguata della circonferenza cranica può essere ottenuta mediante la formula $(D1 + D2) \times 1,57$. Tale formula però non vale quando l'indice cefalico indica un'estrema dolicocefalia (valore <70), caso in cui si rende necessaria l'ellissi generata dal computer. L'età mestruale può quindi essere determinata utilizzando una tabella standard di riferimento (Tab. 7-7), anche se gli strumenti moderni calcolano l'età mestruale dalla circonferenza cranica durante l'esecuzione della misurazione.

Diversi Autori hanno dimostrato che la circonferenza cranica è uno dei parametri individuali più affidabili per la stima dell'età mestruale,^{14,73} in quanto è indipendente dalla forma del cranio e rappresenta un equilibrio tra facilità (e, pertanto, accuratezza) di misurazione e validità predittiva dell'età. Per esempio, nel 1982, Law e MacRae⁷³ hanno dimostrato in una casistica di 594 pazienti che la circonferenza cranica era superiore al diametro biparietale come predittore dell'età mestruale. Questa osservazione è stata costante negli studi di Hadlock et al^{18,21,22} e anche Hill et al²⁷ e Benson e Doubilet⁷ sono giunti a conclusioni analo-

Tabella 7-7 Età mestruale predetta in base alla misura della circonferenza cranica (8,5-36,0 cm)

Circonferenza cranica (cm)	Età mestruale (settimana)	Circonferenza cranica (cm)	Età mestruale (settimana)
8,5	13,7	22,5	24,4
9,0	14,0	23,0	24,9
9,5	14,3	23,5	25,4
10,0	14,6	24,0	25,9
10,5	15,0	24,5	26,4
11,0	15,3	25,0	26,9
11,5	15,6	25,5	27,5
12,0	15,9	26,0	28,0
12,5	16,3	26,5	28,6
13,0	16,6	27,0	29,2
13,5	17,0	27,5	29,8
14,0	17,3	28,0	30,3
14,5	17,7	28,5	31,8
15,0	18,1	29,0	31,6
15,5	18,4	29,5	32,2
16,0	18,8	30,0	32,8
16,5	19,2	30,5	33,5
17,0	19,6	31,0	34,2
17,5	20,0	31,5	34,9
18,0	20,4	32,0	35,5
18,5	20,8	32,5	36,3
19,0	21,2	33,0	37,0
19,5	21,6	33,5	37,7
20,0	22,1	34,0	38,5
20,5	22,5	34,5	39,2
21,0	23,0	35,0	40,0
21,5	23,4	35,5	40,8
22,0	23,9	36,0	41,6
Stime di variabilità (± 2 DS) (settimana)			
	12-18	$\pm 1,3$	
	18-24	$\pm 1,6$	
	24-30	$\pm 2,2$	
	30-36	$\pm 2,7$	
	36-42	$\pm 3,4$	

DS, deviazione standard.

Da Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK: Fetal head circumference: Relation to menstrual age. AJR Am J Roentgenol 138:649, 1982, Copyright 1982, American Roentgen Ray Society.

ghe in studi indipendenti. Come con altri parametri individuali, tuttavia, la variabilità nella previsione dell'età in base alla circonferenza cranica aumenta con l'aumentare dell'età mestruale (vedi Tab. 7-7). Per esempio, Hadlock, Harrist e Martinez-Poyer²² e Rossavik e Fishurne³³ hanno dimostrato che questo parametro può predire l'età mestruale ± 1 settimana (2 DS) prima della 20ª settimana di gravidanza. Benson e Doubilet⁷ hanno scoperto che la variabilità nella predizione dell'età con la circonferenza cranica aumenta progressivamente nel corso della gravidanza, raggiungendo un picco di circa $\pm 3,8$ settimane (2 DS) verso la fine del 3° trimestre (vedi Tabb. 7-5 e 7-6).

Circonferenza addominale

La misura della circonferenza addominale fetale viene eseguita come descritto in precedenza (Figg. 7-16 e 7-17). Se l'ecografo non è dotato di un sistema di misura con ellissi generata dal computer, per il calcolo di tale circonferenza è possibile utilizza-

re i diametri trasverso e anteroposteriore dell'addome (misurato da margine cutaneo a margine cutaneo) e la formula $(D1 + D2) \times 1,57$. L'età mestruale può quindi essere determinata utilizzando una tabella di riferimento standard (Tab. 7-8). Tuttavia, come osservato in precedenza, gli strumenti moderni calcolano immediatamente l'età nel corso della misurazione stessa. Delle quattro misure ecografiche di base, la circonferenza addominale è generalmente quella rivelatasi soggetta alla maggiore variabilità.^{7,18,21} Ciò è in parte attribuibile al fatto che la circonferenza addominale è più influenzata dalle alterazioni di crescita rispetto agli altri parametri di base (vedi Tabb. 7-5 e 7-6). La variabilità osservata è probabilmente dovuta più a un errore di misurazione che a variabilità biologica (Fig. 7-18). La maggior parte degli Autori è giunta al punto di escludere dalla propria popolazione di studio le pazienti con alterazioni della crescita. Inoltre, delle quattro misurazioni raccomandate, la circonferenza addominale è quella più difficile da eseguire. Le più grandi differenze nell'accuratezza tra circonferenza addominale e gli altri parametri nello studio di Benson e Doubilet⁷ sono state osservate nel 2° trimestre di gravidanza, un momento in cui ci si aspetta che le variazioni di crescita siano minime (vedi Tab. 7-6).

Nelle prime fasi della gravidanza e nei feti in normale accrescimento la circonferenza addominale mediamente è di poco meno accurata rispetto alle altre misure di base se ci si attiene rigorosamente alle regole di misurazione. Risultati simili sono stati riportati da Hill et al,²⁷ i quali hanno dimostrato che la variabilità nel predire l'età mestruale (da 14 a 23 settimane) con la circonferenza addominale in 265 feti di peso normale era di poco inferiore a quella associata al diametro biparietale. Tuttavia, come con tutti gli altri parametri, la variabilità nel predire l'età mestruale in base all'aumento della circonferenza addominale aumenta con l'avanzare della gravidanza; per esempio, in uno studio retrospettivo condotto su pazienti con data mestruale avvalorata dalla CRL eseguita precocemente, Benson e Doubilet⁷ hanno riportato una variabilità di 4,5 settimane (2 DS) verso la fine del 3° trimestre di gravidanza (vedi Tab. 7-6).

Lunghezza del femore

Grazie alle sue dimensioni, alla visibilità e alla facilità di misurazione, il femore è generalmente preferito alle altre ossa lunghe come mezzo per predire l'età mestruale. La determinazione della sua lunghezza è già stata descritta in dettaglio (vedi Figg. da 7-13 a 7-15). Anche se praticamente tutti i primi studi sulla biometria femorale sono stati eseguiti su popolazioni bianche, è stato dimostrato che queste misure non risultano alterate in modo apprezzabile in altre razze.^{21,30} Ovviamente, in qualsiasi feto in cui si sospetti una displasia osteocondrale la lunghezza femorale deve essere esclusa dal calcolo dell'età mestruale, che potrà essere eseguito a partire da tabelle standard di riferimento (Tab. 7-9). Tuttavia, come osservato in precedenza, gli strumenti moderni calcolano immediatamente l'età nel corso della misurazione stessa.

Secondo la maggior parte degli studi, la lunghezza femorale risulta un predittore accurato dell'età mestruale all'inizio del 2° trimestre (2 DS = ± 1 settimana), ma ancora una volta la variabilità aumenta con l'avanzare della gravidanza. Inoltre, la variabilità riportata per il resto della gravidanza da diversi laboratori è risultata incostante (vedi Tabb. 7-5 e 7-6).^{13,16,74,75} Per esempio, Jeanty et al⁷ hanno riportato una variabilità uniforme per la stima dell'età con la lunghezza femorale di $\pm 2,1$ settimane nel corso del 2° e del 3° trimestre di gravidanza, concludendo che la lun-

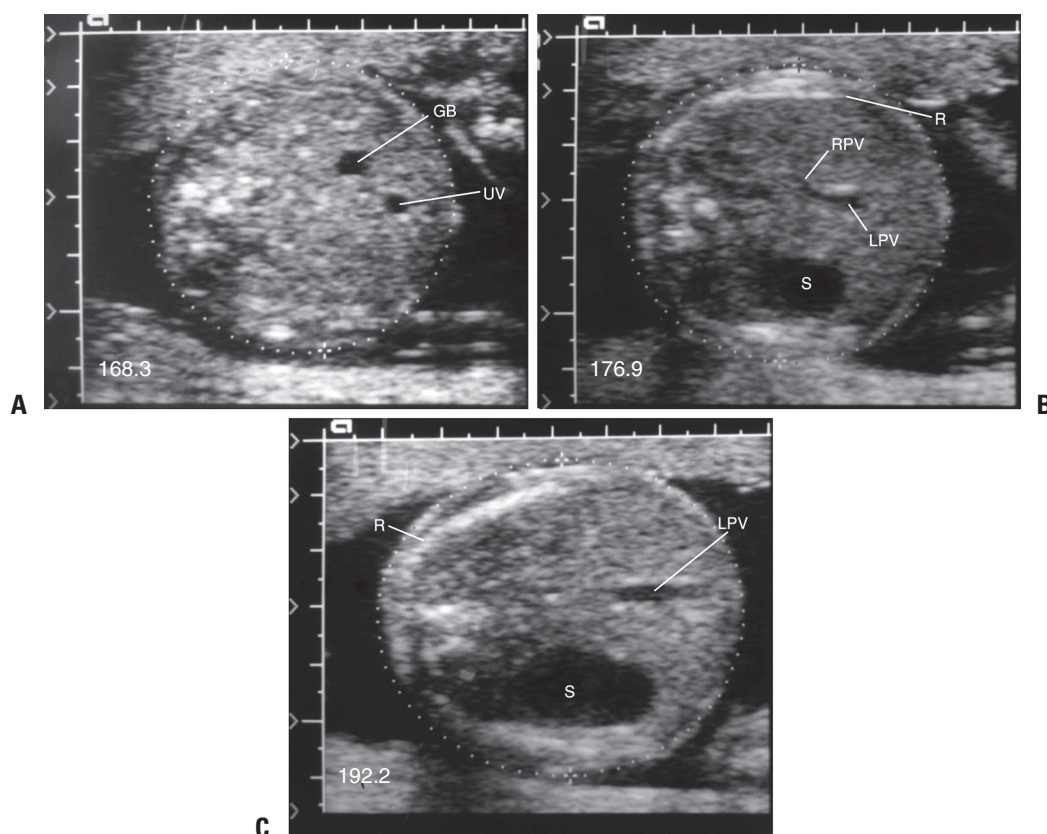


Figura 7-17. Misure della circonferenza addominale (AC, *Abdominal Circumference*) correlate con la Figura 7-16. Ogni misura è stata ottenuta nello stesso feto a pochi minuti di distanza. **A.** La circonferenza addominale mostrata qui è stata determinata sul piano craniocaudale errato, in posizione troppo caudale, come si può dedurre da due osservazioni. In primo luogo, il piano attraversa l'asse corto della vena ombelicale (UV, *Umbilical Vein*) (cfr. Fig. 7-16A). In secondo luogo, non sono visibili le coste lateralmente. Si confronti con il corretto piano di sezione in **B** (GB [GallBladder], colecisti). **B.** Questa è una circonferenza addominale correttamente orientata e misurata. Si noti che essa misura 176,9 mm. Le coste (R, *Ribs*) sono simmetriche ed è visibile la giunzione tra vena porta destra (RPV, *Right Portal Vein*) e sinistra (LPV, *Left Portal Vein*). Invece la circonferenza misurata nella Figura 7-17A è di soli 168,3 mm. Si noti che il corpo dello stomaco fetale (S) è quasi sempre visibile in una misurazione bene eseguita della circonferenza addominale. In **A**, più che lo stomaco è visibile la colecisti, una struttura più caudale. **C.** In questo piano di sezione, si osserva una porzione maggiore della vena porta sinistra (LPV) più che la giunzione tra vena porta destra e sinistra, come osservato nelle Figure 7-16B e 7-17B, a indicare che il piano di sezione è inclinato relativamente agli assi corporei. Se l'operatore confronta le Figure 17B e C, noterà come nella seconda la sezione addominale ha una forma più ellittica che nella prima. Per questo errore la circonferenza risulta maggiore (192,2 vs 176,9 mm). La regola "rotondo ricopre una moltitudine di errori" si applica a causa di quest'ultimo errore, peraltro così comune.

ghezza femorale è un dato attendibile nel predire l'età a 40 settimane come a 14 settimane. Hadlock et al²⁵ ritenevano che questo fosse un fenomeno statistico derivante dall'uso del test sbagliato per la stima della variabilità. Inoltre, mentre Hill et al²⁷ hanno riscontrato che la lunghezza femorale è il più preciso di tutti i parametri individuali nel predire l'età mestruale, secondo Ott⁷⁶ esso risulta proprio il meno accurato. Secondo Hadlock et al¹⁸ e Benson e Doubilet⁷ la lunghezza femorale ha un grado di accuratezza grossomodo equivalente a quella degli altri parametri nella stima dell'età mestruale, raggiungendo un picco di variabilità di circa $\pm 3,5$ settimane verso la fine del 3° trimestre di gravidanza.

È importante sottolineare, come osservato in precedenza, che la variabilità delle misurazioni del cranio e del femore fetali (diametro biparietale/circonferenza cranica/lunghezza femorale) è ridotta nelle prime fasi della gravidanza. Molte tabelle elencano la variabilità di queste misure come un range raggruppato, per esempio da 12 a 18 settimane = $\pm 1,3$ settimane. Anche se una variabilità leggermente superiore a una settimana è spesso accettabile e normale nella maggior parte del 2° trimestre, il suo riscontro nelle prime fasi del 1° trimestre, per esempio tra le 12 e

le 14 settimane, deve far sorgere qualche sospetto. Una settimana determinata in base al diametro biparietale, alla circonferenza cranica o alla lunghezza femorale in meno rispetto alle altre misure può essere un segno precoce di microcefalia nel caso di un cranio fetale leggermente più piccolo, di trisomia 21 o di una displasia ossea con arti corti nel caso di un femore fetale leggermente più piccolo.

ALTRI PARAMETRI BIOMETRICI

Diverse altre strutture fetali possono essere visualizzate e misurate con gli attuali strumenti ecografici real-time ad alta risoluzione. È raro che queste misure si rivelino utili laddove non sia possibile ottenere l'immagine sia assiale sia trasversa, necessarie per la misurazione del diametro biparietale e della circonferenza cranica, oppure il piano appropriato per la misurazione del femore. Per esempio, quando la testa si trova in una posizione occipitale posteriore diretta, le orbite sono facilmente visualizzabili, e diversi Autori hanno pubblicato dati normali relativi sia alla distanza binoculare sia ai diametri interorbitario e intraorbitario (vedi Appendice A-24).^{77,78} Quando il feto si trova in una

Tabella 7-8 Età mestruale predetta in base alla misura della circonferenza addominale

Circonferenza addominale (cm)	Età mestruale (settimana)	Circonferenza addominale (cm)	Età mestruale (settimana)
10,0	15,6	23,5	27,7
10,5	16,1	24,0	28,2
11,0	16,5	24,5	28,7
11,5	16,9	25,0	29,2
12,0	17,3	25,5	29,7
12,5	17,8	26,0	30,1
13,0	18,2	26,5	30,6
13,5	18,6	27,0	31,1
14,0	19,1	27,5	31,6
14,5	19,5	28,0	32,1
15,0	20,0	28,5	32,6
15,5	20,4	29,0	33,1
16,0	20,8	29,5	33,6
16,5	21,3	30,0	34,1
17,0	21,7	30,5	34,6
17,5	22,2	31,0	35,1
18,0	22,6	31,5	35,6
18,5	23,1	32,0	36,1
19,0	23,6	32,5	36,6
19,5	24,0	33,0	37,1
20,0	24,5	33,5	37,6
20,5	24,9	34,0	38,1
21,0	25,4	34,5	38,7
21,5	25,9	35,0	39,2
22,0	26,3	35,5	39,7
22,5	26,8	36,0	40,2
23,0	27,3		
Stime di variabilità (± 2 DS) (settimana)			
	12-18	$\pm 1,0$	
	24-30	$\pm 2,2$	
	30-36	$\pm 3,0$	
	36-42	$\pm 2,5$	

DS, deviazione standard.

Da Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK: Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. AJR Am J Roentgenol 139:367, 1982. Copyright 1982, American Roentgen Ray Society.

posizione occipitale anteriore diretta, la fossa posteriore è più vicina al trasduttore ed è possibile visualizzare anche il cervelletto. Hill et al²⁶ hanno pubblicato dati normali per il diametro trasverso del cervelletto (diametro cerebellare trasverso) e alcuni Autori ritengono che sia preferibile ad altri parametri cranici per la predizione dell'età nei casi in cui la crescita fetale può essere alterata (Tab. 7-10).⁷⁹ Altre misure rilevanti che si possono utilizzare come variabili sostitutive per determinare l'età mestruale comprendono virtualmente tutte le ossa lunghe degli arti superiori e inferiori (vedi Appendici A-17 e A-18). Inoltre, sono stati pubblicati dati normali per l'uso delle misure della lunghezza del piede fetale (la crescita del quale sembra essere risparmiata in caso di insufficiente crescita intrauterina) e della lunghezza della clavicola fetale come predittori dell'età mestruale. La variabilità associata alla determinazione dell'età basata su questi parametri biomedici addizionali è evidenziata nella Tabella 7-11. Anche se questi parametri possono essere utili in particolari circostanze, in generale le misurazioni fetali di base precedentemente menzionate fungono da indicatori adeguati dell'età mestruale nella maggior parte dei casi.

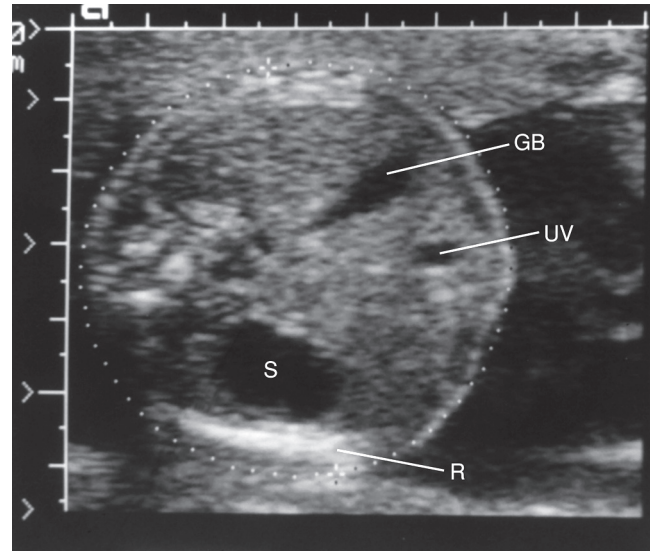


Figura 7-18. In questo piano di sezione, il fascio acustico entra nell'addome in sede più caudale ed esce in sede più craniale. Questo è evidente in base a due osservazioni. In primo luogo, non si osserva alcuna costa nella parte "superiore" dell'addome mentre si visualizza un segmento di costa (R, *Rib*) nella parte "inferiore". Inoltre, la colecisti (GB, *GallBladder*) si osserva nella parte "superiore", mentre corpo e fondo dello stomaco (S) si osservano nella parte "inferiore" (UV [*Umbilical Vein*], vena ombelicale). Si noti che l'errore introdotto da questo piano fuori asse è minore di quello introdotto dal piano fuori asse illustrato nella Figura 7-17C. È importante ricordare che riconoscere i segnali anatomici di errore illustrati nelle Figure 7-17A e C e 7-18 permette all'esaminatore di conoscere la direzione e l'entità dell'errore e suggerisce la variazione dell'allineamento del trasduttore necessario per correggere tale errore.

GRAVIDANZA AVANZATA

Accade talvolta che il ginecologo si trovi di fronte per la prima volta una donna incerta della data e che ha già raggiunto il 3° trimestre di gestazione. Anche se l'accuratezza dell'ecografia del 1° trimestre per la predizione dell'età gestazionale è $\pm 3-5$ giorni, e ± 7 giorni per l'età gestazionale da 12 a 18 settimane,⁸⁰ i dati biometrici sono inaffidabili nel 3° trimestre. Questa situazione diviene clinicamente rilevante quando può rendersi necessario determinare la data del parto. A causa della maturazione relativamente lenta del sistema polmonare fetale rispetto a tutti gli altri sistemi d'organo, il rischio di sindrome da distress respiratorio neonatale è significativamente elevato, anche in una gravidanza prossima al termine. Questo rischio praticamente scompare quando il feto ha raggiunto un'età mestruale di 39 settimane. In realtà, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) stabilisce criteri rigorosi per accertare la maturità polmonare in vista del parto elettivo di un feto prima delle 39 + 0/7 settimane di età gestazionale.⁸¹ Se uno di questi criteri è soddisfatto, il ginecologo può ragionevolmente dedurre che i polmoni abbiano raggiunto la maturità. Questi criteri comprendono:

- toni cardiaci fetali documentati per 20 settimane mediante fetoscopia non elettronica o per 30 settimane mediante Doppler;
- 36 settimane trascorse dal momento in cui un laboratorio affidabile ha riscontrato una positività del test della gonadotropina corionica umana sierica o urinaria;
- determinazione ecografica di una lunghezza craniocaudale a 6-11 settimane di età gestazionale a riprova che l'età gestazionale è uguale o superiore a 39 settimane;

Tabella 7-9

Età mestruale predetta in base alla lunghezza femorale (1,0-7,9 cm)

Lunghezza femorale (cm)	Età (settimana)	Lunghezza femorale (cm)	Età (settimana)
1,0	12,8	4,5	24,5
1,1	13,1	4,6	24,9
1,2	13,4	4,7	25,3
1,3	13,6	4,8	25,7
1,4	13,9	4,9	26,1
1,5	14,2	5,0	26,5
1,6	14,5	5,1	27,0
1,7	14,8	5,2	27,4
1,8	15,1	5,3	27,8
1,9	15,4	5,4	28,2
2,0	15,7	5,5	28,7
2,1	16,0	5,6	29,1
2,2	16,3	5,7	29,6
2,3	16,6	5,8	30,0
2,4	16,9	5,9	30,5
2,5	17,2	6,0	30,9
2,6	17,6	6,1	31,4
2,7	17,9	6,2	31,9
2,8	18,2	6,3	32,3
2,9	18,6	6,4	32,8
3,0	18,9	6,5	33,3
3,1	19,2	6,6	33,8
3,2	19,6	6,7	34,2
3,3	19,9	6,8	34,7
3,4	20,3	6,9	35,2
3,5	20,7	7,2	36,7
3,6	21,8	7,3	37,2
3,9	22,1	7,4	37,7
4,0	22,5	7,5	38,3
4,1	22,9	7,6	38,8
4,2	23,3	7,7	39,3
4,3	23,7	7,8	39,8
4,4	24,1	7,9	40,4
Stime di variabilità (± 2 DS) (settimana)			
12-18		$\pm 1,0$	
18-24		$\pm 1,8$	
24-30		$\pm 2,0$	
30-36		$\pm 2,4$	
36-42		$\pm 3,2$	

DS, deviazione standard.

Da Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK: Fetal femur length as a predictor of menstrual age: Sonographically measured. AJR Am J Roentgenol 138:875, 1982. Copyright 1982, American Roentgen Ray Society.

- determinazione ecografica a 12-20 settimane di gravidanza a riprova di un'età gestazionale clinicamente determinata di 39 settimane o più.

Anche se non esiste un metodo semplice per determinare l'età mestruale in caso di LMP incerta e assenza di misurazione ecografiche precoci, lo scheletro fetale può fornire alcuni indizi riguardo alla durata della gravidanza. L'ossificazione delle ossa lunghe inizia a livello del centro di ossificazione primario nella diafisi, al termine del periodo embrionale. I centri di ossificazione secondaria appaiono in seguito, e quelli di tallone e ginocchio precedono tutti gli altri. La crescita ossea che si verifica presso questi centri è riferita all'epifisi.⁸² L'epifisi femorale distale, che non è compresa nella misurazione della diafisi femorale, non è visualizzabile prima delle 28 settimane di età gestazionale ma si

Tabella 7-10

Età mestruale predetta in base al diametro cerebellare trasverso (da 14 a 56 mm)

Cervelletto (mm)	Età mestruale (settimana)	Cervelletto (mm)	Età mestruale (settimana)
14	15,2	35	29,4
15	15,8	36	30,0
16	16,5	37	30,6
17	17,2	38	31,2
18	17,9	39	31,8
19	18,6	40	32,3
20	19,3	41	32,8
21	20,0	42	33,4
22	20,7	43	33,9
23	21,4	44	34,4
24	22,1	45	34,8
25	22,8	46	35,3
26	23,5	47	35,7
27	24,2	48	36,1
28	24,9	49	36,5
29	25,5	50	36,8
30	26,2	51	37,2
31	26,9	52	37,5
32	27,5	54	38,0
33	28,1	55	38,3
34	28,8	56	38,5
Stime di variabilità (± 2 DS) (settimana)			
12-18		$\pm 1,0$	
18-24		$\pm 1,8$	
24-30		$\pm 2,0$	
30-36		$\pm 2,4$	
36-42		$\pm 3,2$	

DS, deviazione standard.

Da Hill LM, Guzik D, Fries J et al: Transverse cerebellar diameter in estimating gestational age in the large-for-gestational age fetus. Obstet Gynecol 75:983, 1990. Per gentile concessione dell'American College of Obstetricians and Gynecologists.

Tabella 7-11

Stima della variabilità (± 2 DS) in base a parametri biometrici secondari

Parametro	Settimane				
	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42
Distanza binoculare ⁷⁷	1,8	2,4	3,0	4,0	4,0
Diametro cerebellare ²⁰	1,0	1,8	2,0	2,4	3,2
Lunghezza della clavicola ⁶³	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Lunghezza del radio ²⁵	1,8	2,2	2,9	3,5	4,1
Lunghezza dell'ulna ⁷³	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Lunghezza della tibia ⁷³	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Lunghezza del piede ⁵⁴	1,2	1,7	2,2	2,6	3,1

DS, deviazione standard.

osserva nel 94% dei feti a 34 settimane di età gestazionale e in una percentuale ancora maggiore di feti in fase più avanzata (vedi Figg. 7-15 e 7-19).^{82,83} Questi centri di ossificazione appaiono prima, in media, nei feti di sesso femminile (Fig. 7-20).⁸⁴ Anche le dimensioni del centro di ossificazione femorale distale sono correlate con l'età gestazionale avanzata (Fig. 7-21).⁸⁶ L'epifisi tibiale prossimale, che non compare prima delle 34 settimane di età gestazionale, si osserva nel 35% dei feti di 35 settimane,

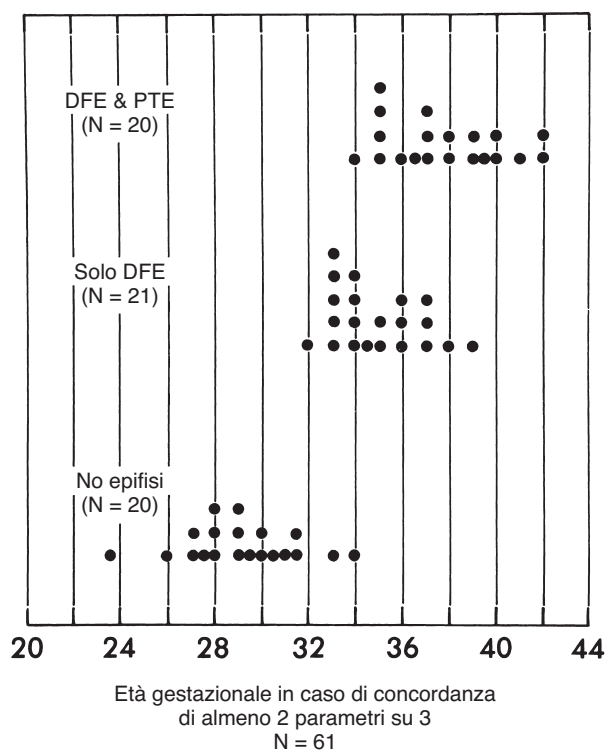


Figura 7-19. Tempo di comparsa dei centri di ossificazione epifisaria femorale distale (DFE, *Distal Femoral Epiphyseal*) e tibiale prossimale (PTE, *Proximal Tibial Epiphyseal*) in un gruppo misto di 61 feti con data adeguata. (Da Chinn DH, Bolding DB, Callen PW et al: *Ultrasonographic identification of fetal lower extremity epiphyseal ossification centers*. Radiology 147:815, 1983.)

nell'80% dei feti di 37 settimane e nel 100% dei feti di 39 settimane o più.⁸² Pertanto, la visualizzazione dei centri di ossificazione epifisaria femorale distale e tibiale prossimale è utile per confermare i dati biometrici predittivi dell'età mestruale nella gravidanza avanzata (vedi Fig. 7-19).^{84,85}

Il tempo di comparsa dei centri di ossificazione epifisaria non è così accurato da poter essere usato come unico indicatore dell'età mestruale nella gravidanza avanzata, ma può fornire una conferma dell'esattezza dei dati biometrici. Per esempio, se le misure biometriche del feto suggeriscono un'età mestruale di 36 settimane ma non è visibile l'ossificazione di un centro di ossificazione epifisario distale femorale o di un centro epifisario tibiale prossimale, la possibilità che l'età mestruale calcolata sia errata è elevata. Un feto di questo tipo è potenzialmente macrosomico.

Esistono altri marker dell'età gestazionale, tra cui diametro cerebellare trasverso e lunghezza del piede, la cui crescita è risparmiata in caso di insufficiente crescita fetale (vedi i paragrafi precedenti, come pure le Tab. 7-10 e 7-11), grado di maturazione placentare, peristalsi dell'intestino tenue, ecogenicità del colon e presenza o assenza di ostruzioni del colon.⁸² La datazione della maturità placentare si basa sull'ecogenicità attribuita all'aumento della deposizione di calcio e della deposizione fibrosa con l'avanzare dell'età.^{82,86} In base a un sistema di stadiazione da 1 a 3, in cui 3 rappresenta la placenta più avanzata o matura, la distribuzione a termine è del 45% per il grado 1, del 55% per il grado 2 e del 5-10% per il grado 3.⁸⁷ Mentre è insolito il riscontro di una placenta di grado 1 a 42 settimane o più di età

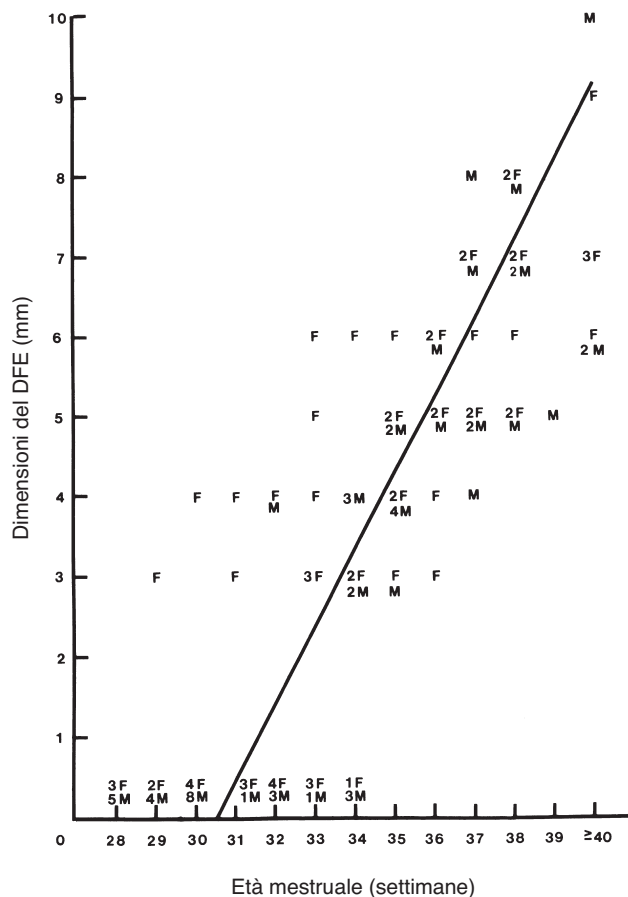


Figura 7-20. Variazione del tempo di comparsa e delle dimensioni dei centri di ossificazione epifisaria femorale distale (DFE, *Distal Femoral Epiphyseal*) in feti maschi e femmine. (Da Mahony SB, Callen PW, Filly RA: *The distal femoral epiphyseal ossification center in the assessment of third trimester menstrual age: Sonographic identification and measurement*. Radiology 155:201, 1985.)

gestazionale, il grado 2 si presenta nel 55% del periodo e il grado 3 nel 45% del periodo. La correlazione tra grado di maturità placentare e maturità polmonare è altamente controversa ed è stato dimostrato che vari disordini alterano l'aspetto ecografico della placenta (per es. maturazione "ritardata" con ipertensione cronica materna e maturazione "ritardata" con diabete mellito e isoimmunizzazione).^{82,88} Il grado di maturità non deve essere usato per determinare la maturità polmonare fetale.

Con l'avanzare dell'età gestazionale, anche la peristalsi dell'intestino tenue subisce modifiche, con la comparsa di onde peristaltiche più lunghe e più vigorose. Come per la maturazione placentare, anche per la peristalsi dell'intestino tenue è stato descritto un sistema di classificazione per gradi⁸²:

- grado 0: assenza di peristalsi dell'intestino tenue;
- grado 1: poche onde sporadiche di peristalsi dell'intestino tenue in più di 3 aree discrete, presenti per meno di 3 secondi;
- grado 2: onde moderate di peristalsi dell'intestino tenue in più di 3 aree discrete, presenti per più di 3 secondi;
- grado 3: onde attive di peristalsi dell'intestino tenue che si osservano per tutto il periodo di osservazione.

La peristalsi intestinale può essere osservata anche a sole 18 settimane di età gestazionale. La peristalsi di grado 1 è riscontrabile nell'88% dei feti prima delle 29 settimane di età gestazionale.

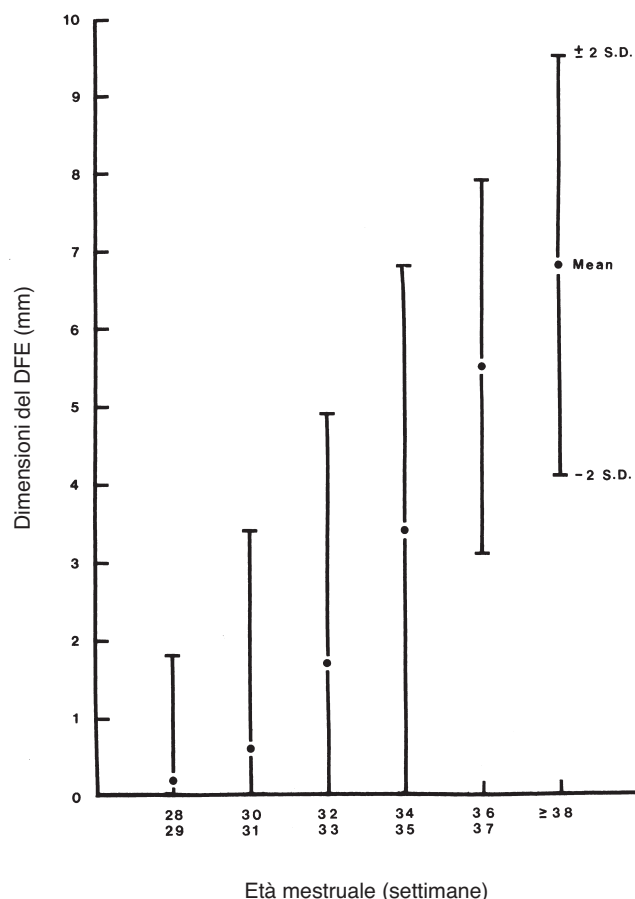


Figura 7-21. Diametro medio dei centri di ossificazione epifisari femorali distali (DFE, Distal Femoral Epiphyseal) con l'aumentare dell'età nei feti nel corso delle fasi avanzate del 3° trimestre. (Da Mahony SB, Callen PW, Filly RA: The distal femoral epiphyseal ossification center in the assessment of third trimester menstrual age: Sonographic identification and measurement, Radiology 155:201, 1985.)

le e la peristalsi di grado 3 nell'80% dei feti tra le 37 e le 38 settimane di età gestazionale.⁸⁹

L'ecogenicità del colon è un altro marker ecografico descritto. Con l'avanzare dell'età gestazionale, vi è un aumento del contenuto intestinale di meconio e una riduzione dell'acqua, che porta a un aumento progressivo dell'ecogenicità. In relazione alla comparsa di altre strutture intraddominali, questa ecogenicità può essere classificata in gradi nel modo seguente⁸²:

- grado 0: l'addome ha un aspetto uniforme e il colon non è identificabile;
- grado 1: il contenuto del colon ha un aspetto anecogeno, sostanzialmente identico a quello di vescica e stomaco; le austrature del colon possono essere identificate;
- grado 2: intermedio; il colon appare più ecodenso della vescica ma meno del fegato;
- grado 3: il contenuto del colon ha un'ecogenicità sostanzialmente uguale a quella del fegato.

L'ecogenicità del colon di grado 0 è presente nell'82% dei feti di meno di 29 settimane di età gestazionale, ma il grado 3 si osserva nell'85% dei feti di più di 39 settimane di età gestazionale.⁸⁹ Infine le austrature del colon sono visualizzabili con l'ecografia a partire dalle 30 settimane di età gestazionale e pertanto possono fungere da marker indipendente di un'età gestazionale di almeno 30 settimane.

Chiaramente, nel corso della gravidanza esiste un confine oltre il quale non è possibile fare affidamento sui parametri biometrici per datare la gravidanza e si corre il rischio di commettere gravi errori. Da quel momento non è più possibile "conoscere" l'età mestruale della gravidanza. L'uso di marker secondari, descritto in precedenza, può soltanto fornire una stima grossolana dell'età gestazionale, troppo imprecisa perché si possa risalire a una data esatta. Pertanto, l'unica informazione affidabile che si possa ricavare dalle ecografie durante il 3° trimestre è il peso fetale e, con uno studio di follow-up, si può appurare se l'intervallo di crescita è normale. Gli esperti sono in disaccordo rispetto al momento della gravidanza in cui le stime ecografiche dell'età divengono inutilizzabili. Ciononostante, tutti concordano nel ritenere che l'accuratezza cominci a diminuire rapidamente dopo le 20 settimane. Il limite temporale esatto è discutibile, ma rientra nell'ambito delle 24-28 settimane mestruali.

CALCOLO DELL'ETÀ MESTRUALE

La letteratura è ricca di articoli sulla determinazione dell'età mestruale in base alle misure ecografiche del feto.^{5,32} Un tema comune di questi articoli è che la variabilità nella predizione dell'età mestruale aumenta con l'avanzare della gravidanza per tutti i parametri fetali (vedi Tab. 7-5 e 7-6). L'aumento della variabilità è indubbiamente causato per lo più da differenze reali delle dimensioni fetali, in quanto è stato costantemente dimostrato in popolazioni con anamnesi mestruale ottimale, data nota di concepimento e in cui l'età è stata stabilita nelle prime fasi della gravidanza con l'uso della CRL. Per esempio, Hadlock; Harrist e Martinez-Poyer²² hanno studiato 1771 pazienti con eccellente anamnesi mestruale e hanno dimostrato che ciascun parametro individuale può fornire stime accurate dell'età mestruale (2 DS = ± 1 settimana) tra la 14^a e la 20^a settimana.

Persson e Weldner⁶⁴ e Rossavik e Fishburne³³ hanno ottenuto risultati simili in pazienti con data di concepimento nota (vedi Tab. 7-5). In un ampio studio su pazienti la cui data era stata confermata dal gold standard della datazione precoce con CRL, Benson e Doubilet⁷ hanno rilevato che le stime dell'età da parametri individuali raggiungono una variabilità massima di circa ± 4 settimane verso la fine del 3° trimestre di gravidanza (vedi Tab. 7-6). Pertanto, si dovrebbe tentare di stabilire l'età mestruale il più precocemente possibile in corso di gravidanza.

Quale misura si dovrebbe usare per predire l'età in un caso specifico? Hadlock et al¹⁸ hanno suggerito di evitare la tendenza a porre un'enfasi eccessiva e arbitraria su qualsiasi misura in quanto, in un caso specifico, qualsiasi misurazione può fornire la stima migliore dell'età. Partendo da questo presupposto, essi hanno postulato che diverse misurazioni fetali debbano essere utilizzate in combinazione per fornire una stima composita dell'età. L'uso di misurazioni multiple è particolarmente importante quando si considerano diversi punti. (1) Se si utilizza soltanto un parametro e si commette un errore di imaging o di misurazione, l'entità dell'errore nella predizione dell'età può essere significativamente maggiore della variabilità riportata per quel parametro. (2) Nei feti normali non è infrequente avere misure al di sopra o al di sotto del valore medio atteso a una determinata età e queste differenze non vanno sempre nella stessa direzione; per esempio, un feto può avere dimensioni craniche sul 75° percentile e dimensioni addominali sul 25° percentile. (3) Il processo di selezione del piano del cranio, dell'addome e del femore fetali permette una valutazione dettagliata di importanti strutture anatomiche e, quindi, facilita l'in-

dividuazione in tali aree di anomalie come idrocefalo, encefalocele, ostruzione intestinale, ascite, anomalie renali e nanismo.

L'approccio iniziale di Hadlock et al¹⁸ era di usare una semplice tecnica di calcolo della media in cui le stime dell'età venivano sommate e divise per il numero di stime effettuate. Per esempio, si considerino le seguenti misure ottenute nella prima fase del 2° trimestre:

Diametro biparietale	3,3 cm = 15,9 settimane
Circonferenza cranica	12,4 cm = 16,2 settimane
Circonferenza addominale	10,0 cm = 15,6 settimane
Lunghezza del femore	2,2 cm = 16,3 settimane
Età composita	16,0 settimane $\pm$ 1 settimana

Tuttavia, questi Autori hanno successivamente sviluppato equazioni di regressione, poi validate prospetticamente,²¹ per ricavare l'età da ogni singola misura o combinazione di misure.¹⁸ L'uso di tali equazioni di regressione è divenuto routine nella pratica clinica. Tuttavia, se uno strumento ecografico non è dotato di un apposito software di calcolo, la semplice tecnica di esecuzione di una media fornisce risultati all'incirca equivalenti. Lo sviluppo di questo approccio di datazione con parametri multipli solleva immediatamente due questioni. La prima è: quante misurazione del feto si devono eseguire per ottenere la stima migliore dell'età mestruale? Hadlock et al¹⁸ hanno esaminato questo problema per l'intero range di età da 14 a 42 settimane dimostrando che l'uso di quattro misure di base è associato alla massima accuratezza (assenza di bias sistemici), alla maggiore precisione (minore range di variabilità) e ai minori errori osservati. Anche se alcuni Autori hanno messo in dubbio la validità di questo metodo,⁷¹ Hill et al²⁷ ne hanno validato i modelli in uno studio indipendente. Inoltre, Hill et al hanno dimostrato che l'aggiunta di un quinto parametro (lunghezza del radio) non migliora l'accuratezza del metodo. Da un punto di vista puramente statistico, né Hadlock et al¹⁶ né Hill et al²⁷ sono stati in grado di dimostrare un miglioramento significativo oltre il modello a due parametri basato su circonferenza cranica e lunghezza del femore (FL, *Femur Length*). Persson e Weldner⁶⁴ hanno riportato risultati simili in un ampio studio tra le 14 e le 20 settimane (vedi Tab. 7-5). Anche se la variabilità del modello a due parametri (circonferenza cranica, FL) aumenta con l'avanzare della gravidanza, è relativamente costante all'8% quando viene espresso come una percentuale della stima. Per esempio, se la stima composita dell'età basata su questi due parametri è di 20 settimane, la variabilità associata a tale stima è 20 settimane $\pm$ 1,6 settimane. Verso la fine del 3° trimestre, a una stima dell'età composita di 40 settimane corrisponderebbe una variabilità di 40 settimane $\pm$ 3,2 settimane. Il metodo a quattro parametri, dando luogo alla minore variabilità nelle stime, è quello più comunemente usato nella pratica clinica.

La seconda questione importante che sorge quando si utilizza la tecnica di datazione a parametri multipli è fino a che punto possano essere diverse le misurazioni individuali ed essere ancora accettabili per l'utilizzo ai fini della stima dell'età composita. Per esempio, se la misurazione della testa fetale (diametro biparietale o circonferenza cranica) ha prodotto una stima dell'età di 20 settimane e la misurazione della FL una stima dell'età di 14 settimane, se ne dedurrebbe empiricamente l'impossibilità di fare una media di queste due stime per avere un'età composita. Il feto è quasi certamente anormale. Per affrontare questo problema ci si può affidare ai dati dei rapporti corporei fetali presentati nelle Tabelle 7-12 e 7-13. Per esempio, se si deve utilizzare il diametro biparietale per la stima dell'età, occorre esaminare prima l'indice cefalico: se esso indica una forma anormale del cranio, il diametro biparietale deve essere sostituito dalla circon-

Tabella 7-12 Dati normali dei rapporti corporei fetali (14-21 settimane)

Settimana mestruale	Indice cefalico (DS = 3,7) ⁷¹	Femore/diametro biparietale $\times$ 100 (DS = 4,0) ²⁴	Femore/diametro biparietale $\times$ 100 (DS = 1,0) ²⁴	Femore/circonferenza addominale $\times$ 100 (DS = 1,3) ²⁴
14	81,5	58,0	15,0	19,0
15	81,0	59,0	15,7	19,3
16	80,5	61,0	16,4	19,8
17	80,1	63,0	16,9	20,3
18	79,7	65,0	17,5	21,8
19	79,4	67,0	18,1	21,0
20	79,1	69,0	18,4	21,3
21	78,8	70,0	18,6	21,5

DS, deviazione standard.

Tabella 7-13 Rapporti corporei fetali normali (22-40 settimane)

Settimana mestruale	Indice cefalico (DS = 4,4) ¹¹	Femore/diametro biparietale $\times$ 100 (DS = 5,0) ⁸⁵	Femore/diametro biparietale $\times$ 100 (DS = 1,1) ²⁰	Femore/circonferenza addominale $\times$ 100 (DS = 1,3) ¹⁷
22	78,3	77,4	18,6	21,6
23	78,3	77,6	18,8	21,7
24	78,3	77,8	19,0	21,7
25	78,3	78,0	19,2	21,8
26	78,3	78,2	19,4	21,8
27	78,3	78,4	19,6	21,9
28	78,3	78,6	19,8	21,9
29	78,3	78,8	20,0	21,9
30	78,3	79,0	20,3	22,0
31	78,3	79,2	20,5	22,0
32	78,3	79,4	20,7	22,1
33	78,3	79,6	20,9	22,1
34	78,3	79,8	21,1	22,2
35	78,3	80,0	21,4	22,2
36	78,3	80,2	21,6	22,2
37	78,3	80,4	21,8	22,3
38	78,3	80,6	22,0	22,3
39	78,3	80,8	22,2	22,3
40	78,3	81,0	22,4	22,4

ferenza cranica o corretto per la forma del cranio.^{9,11,72} Si può quindi misurare il rapporto tra FL e circonferenza cranica. Se questo è normale, allora le due misure possono essere utilizzate per la predizione dell'età;²⁰ se il rapporto FL:circonferenza cranica è elevato, la misurazione della testa dovrebbe essere eliminata a causa di una possibile microcefalia; se invece è basso, la stima dell'età con la FL deve essere esclusa a causa di un possibile nanismo.²⁰ Queste decisioni si basano sul presupposto che l'anatomia della testa e delle ossa lunghe sia normale.

Se si deve includere nella stima dell'età la circonferenza addominale, occorre esaminare il rapporto tra FL e circonferenza addominale (FL/AC $\times$ 100). Se il rapporto è basso, bisogna evitare di usare la circonferenza addominale a causa di una possibile microsomia; se invece è elevato, si deve evitare di usarla a

causa di un possibile ritardo di crescita intrauterina.¹⁷ Dal momento che la circonferenza addominale può essere influenzata da un'anormale crescita fetale, questo può essere un buon motivo per eliminarla completamente dalla procedura di stima dell'età, soprattutto nel 3° trimestre di gravidanza.⁷ Questo argomento risulta ancora più convincente alla luce dell'impossibilità di dimostrare un miglioramento statisticamente significativo nella procedura di stima dell'età aggiungendo altri parametri all'associazione di circonferenza cranica e FL.^{18,22}

Il fattore limitante nella stima dell'età mestruale a partire dalla biometria fetale è probabilmente dovuto alla variazione genetica delle dimensioni fetali reali con l'avanzare della gravidanza e, in misura minore, agli errori di misurazione associati al loro uso. Pertanto, è improbabile che ulteriori parametri biometrici migliorino l'accuratezza della procedura di datazione utilizzando l'ecografia. È possibile, e sempre probabile, che alcune osservazioni non biometriche possano rivelarsi utili per ridurre la variabilità associata alla stima ecografica dell'età.¹ Queste osservazioni comprendono il grado di maturazione placentare,⁹⁶ il volume del liquido amniotico⁹⁷ e la maturazione del pattern dell'intestino fetale (come spiegato in precedenza).^{96,98} La presenza di una placenta di grado 3, di un ridotto volume di liquido amniotico (in assenza di rottura delle membrane, nefropatia o ritardo di crescita) e di un pattern maturo dell'intestino fetale potrebbe far propendere per il limite superiore della stima dell'età basata sulla biometria fetale. Per esempio, in presenza delle osservazioni accessorie summenzionate, se la stima biometrica dell'età basata sulla FL e sulle dimensioni craniche era di 34 settimane $\pm 2,7$ settimane, si potrebbe propendere per il limite superiore della stima (36,7 settimane). Tali osservazioni accessorie, utili di per sé, possono essere ulteriormente supportate dalla ricerca di una correlazione tra i centri di ossificazione epifisaria e le stime tardive di età mestruale.⁸⁵ Pertanto, nel caso appena descritto, la presenza dei centri di ossificazione epifisari femorale distale e tibiale prossimale favorirebbe ancora una volta il limite superiore della stima dell'età, cioè 36,7 settimane (vedi i paragrafi precedenti per maggiori informazioni sui marker di maturazione fetale). Per la stima dell'età sono stati considerati anche altri parametri di misurazione, come clavicola e piede fetale, il secondo dei quali sembra essere immune dagli effetti del ritardo di crescita.⁹⁹⁻¹⁰¹

Letà mestruale basata sulla data dell'LMP non deve mai essere cambiata nelle fasi successive della gravidanza sulla scorta delle sole misurazioni ecografiche. È necessaria molta cautela quando l'età mestruale basata sull'LMP differisce dalla biometria ecografica nelle fasi avanzate della gravidanza. Occorre esaminare attentamente tutte le informazioni cliniche disponibili prima di "cambiare" la data a gravidanza avanzata. I medici che scelgono questa opzione devono sempre tenere presente la possibilità di incorrere in errori gravi. È ancora più evidente che se la data è stata stabilita nelle prime fasi della gravidanza con la biometria ecografica, cambiarla in base alla biometria ecografica è una decisione molto pericolosa.

STIMA DEL PESO FETALE

Una volta misurati i parametri biometrici, si può procedere a una stima del peso fetale, per la quale esistono diverse tecniche. Sono stati sviluppati formule e nomogrammi utilizzando combinazioni di diametro biparietale, circonferenza cranica, circonferenza addominale e FL. Tra le formule di comune impiego per il peso fetale vi sono quelle di Shepard e Hadlock (vedi Appendice B).⁹⁰⁻⁹² Esse sono state validate e, per esempio, la formula di Shepard predice il peso fetale entro il 10% del peso effettivo nell'85% dei

casi.⁹⁰ La formula di Hadlock è migliorativa in quanto incorpora tre parametri fetali, riducendo l'errore casuale del 15-25% rispetto ai modelli che fanno uso di due parametri.⁸² La maggior parte dei moderni strumenti ecografici è dotata di software che calcolano automaticamente il peso fetale in base a una di queste tre formule. Se non è disponibile una funzione di questo tipo, si può fare riferimento a tabelle di nomogrammi 2×2 che utilizzano due parametri biometrici per fornire una stima del peso fetale (per es. diametro biparietale e circonferenza addominale, o circonferenza addominale e FL; vedi Appendice B-5). È possibile confrontare il peso fetale stimato con le curve di crescita trasversali basate sulla popolazione. Lubchenco et al.⁹³ nel 1963 sono stati i primi a descrivere una curva di crescita di questo genere basata sul peso alla nascita di neonati vivi di donne bianche e ispaniche di Denver, Colorado (1500 m sul livello del mare) con età gestazionale da 24 a 42 settimane. Brenner et al. hanno seguito queste pazienti con una curva di crescita basata su neonati bianchi e neri di Cleveland e feti abortiti del North Carolina.⁹⁴ Si riscontrano differenze tra queste curve di crescita basate sulla popolazione a causa della variazione insita nelle popolazioni studiate basata su diversi fattori, tra cui altitudine, etnia, stato socioeconomico e periodo temporale. Nel tentativo di superare tali limitazioni, Alexander et al.⁹⁵ hanno descritto i dati nazionali (Stati Uniti) del 1991 relativi al peso alla nascita provenienti da più di tre milioni di nati vivi con un'età gestazionale da 20 a 44 settimane. Tuttavia, tutte queste curve di crescita si basano sul peso alla nascita e non sul peso fetale. Dal momento che sono curve composite basate sull'endpoint della crescita fetale a ogni età gestazionale successiva, esse non rispecchiano il tasso reale di crescita fetale. In effetti, i neonati venuti alla luce a un'età gestazionale più precoce hanno una maggiore probabilità di essere nati in seguito ad altre complicanze della gravidanza che potrebbero, a loro volta, portare a includere in tali momenti temporali un numero anormalmente elevato di neonati con ritardo di crescita intrauterina, finendo per rappresentare erroneamente il peso fetale agli estremi dell'età gestazionale. Questo acquista notevole rilevanza nelle circostanze cliniche in cui vi è un elevato sospetto che il feto possa sviluppare problemi di crescita (vedi oltre, il paragrafo sul ritardo di crescita intrauterina). Nonostante tali limitazioni, l'uso di queste curve di crescita si è diffuso in quanto allo stato attuale non esiste un metodo migliore per determinare il percentile di crescita ponderale fetale (vedi oltre per le curve di crescita individualizzate).

APPLICAZIONI CLINICHE DEI PARAMETRI BIOMETRICI

Ritardo di crescita intrauterina

Definizione

In ogni popolazione esiste una distribuzione normale delle dimensioni fetali per ciascuna età gestazionale. Di conseguenza, ci sarà un certo numero di feti troppo piccoli o troppo grandi. Anche se i feti agli estremi delle dimensioni possono rientrare nello spettro normale e raggiungere il proprio potenziale di crescita (vedi oltre il paragrafo sulle curve di crescita individualizzate), è più probabile che la maggior parte di essi stia crescendo in modo anormale, superando il proprio potenziale o non riuscendo a raggiungerlo. Le espressioni "piccolo per l'età gestazionale" (SGA, *Small for Gestational Age*) e "ritardo di crescita intrauterina" (IUGR, *Intrauterine Growth Restriction*) sono state utilizzate in modo intercambiabile, con il rischio di creare confusione. Nel 1967, Battaglia e

Lubchenco¹⁰² hanno definito l'SGA come un peso alla nascita al di sotto del 10° percentile per l'età gestazionale. Lo IUGR, per la cui definizione sono stati utilizzati diversi criteri, tra cui quelli per l'SGA, oggi è un termine generalmente riservato alla circostanza clinica di un feto che non raggiunge il proprio potenziale di crescita. Questa è l'accezione con cui la sigla IUGR verrà utilizzata nel presente capitolo, mentre con la sigla SGA si indicheranno feti costituzionalmente piccoli che raggiungono il proprio potenziale di crescita per quanto può essere clinicamente determinato.

Diversi sono stati i criteri usati per definire una popolazione fetale esposta a un rischio particolarmente elevato di crescita anormale. Tra quelli utilizzati per definire lo IUGR, il più comune è un EFW inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale. Criteri alternativi comprendono un EFW inferiore al 3°, 5° e 15° percentile, come pure di 2 deviazioni standard (DS) sotto la media. Anche la circonferenza addominale è stata utilizzata come parametro biometrico per definire la crescita, in quanto si ritiene che, tra tutte le misure fetali, la crescita patologica influisca sulle dimensioni epatiche e quindi, prima di tutto, sulla circonferenza addominale. Una circonferenza addominale inferiore al 10° percentile, inferiore al 2,5° percentile e 2 DS sotto la media per l'età gestazionale sono tutti parametri che sono stati impiegati come criteri di definizione della crescita. Criteri molto stretti possono avere valori predittivi positivi molto elevati, ma possono non adattarsi a un numero considerevole di feti che presentano anch'essi una crescita patologica. Più nello specifico, il 10° percentile, pur comportando un tasso di falsi positivi più elevato, può identificare il feto posizionato geneticamente sul 50° percentile ma che è patologicamente piccolo e si trova sul 9° percentile. Come ha sostenuto piuttosto eloquentemente John Hobbins dello *University of Colorado Health Sciences Center*: "Il feto geneticamente programmato per essere sul 90° percentile ma che al momento del parto rientra nel 20° percentile può avere più problemi di un neonato nato per essere un fantino o un ginnasta e che si trova sull'8° percentile". Per lo screening di una popolazione ad alto rischio, i ginecologi usano per lo più l'espressione "inferiore al 10° percentile" e questa sarà la definizione utilizzata anche nel presente capitolo.

Eziologia

Lo IUGR può avere diverse cause. Un metodo tradizionale per distinguere tra le varie eziologie è considerare se la crescita è simmetrica oppure asimmetrica: nel primo caso tutte le misure biometriche presentano una crescita rallentata in modo simmetrico, a differenza di quanto avviene nel secondo (per es. il diametro biparietale è meno ritardato rispetto alla circonferenza addominale attesa per l'età gestazionale attuale). È stato dimostrato che il ritardo di crescita simmetrico deriva da disordini genetici (per es. trisomia 18), infezioni fetali (per es. rosolia e cytomegalovirus), malformazioni congenite e diverse sindromi (per es. Cornelia de Lange).¹⁰³ Il ritardo di crescita asimmetrico tende a verificarsi in situazioni di relativa deprivazione di nutrienti e ossigeno. Questa distinzione basata su pattern di simmetria trae origine dal principio secondo cui insulti globali al feto porterebbero a un rallentamento della crescita fetale nel suo complesso, mentre i deficit di nutrienti e ossigeno comporterebbero un pattern di crescita asimmetrico con conservazione preferenziale di strutture vitali essenziali, come il cervello (pertanto, ne deriverebbe una sproporzione tra testa e corpo, o un ritardo della circonferenza addominale relativamente ai parametri cranici). Questa distinzione naturalmente non è del tutto esatta, in quanto un feto negli ultimi mesi di gestazione che è stato esposto a un ambiente

cronicamente ipossico o con deficit nutrizionale cronico nel corso di gran parte della gravidanza può anche presentare un ritardo di crescita a carico di tutte le parti fetali allo stesso modo e, quindi, può sembrare soggetto a un ritardo di crescita simmetrico. Alcune forme di crescita rallentata possono ricadere nella categoria "simmetrica" o "asimmetrica" e, quindi, non si prestano a una facile classificazione. Ne sono un esempio le gravidanze gemellari monocoriali, a rischio di sviluppare una sindrome della trasfusione feto-fetale, in cui un gemello (il donatore) pompa parte del proprio sangue nell'altro (il ricevente) attraverso anastomosi vascolari placentari anomale. Il donatore spesso sviluppa anemia significativa, ritardo di crescita e oligoidramnios severo, mentre il ricevente diviene pletorico, congesto ed edematoso. Il ricevente è ad alto rischio di sviluppare un'insufficienza cardiaca e successivamente idrope fetale (per ulteriori informazioni su questa condizione, si rimanda ad altre parti del testo).

Una crescita patologica che è il risultato finale di un inadeguato apporto di ossigeno e nutrienti al feto attraverso l'unità utero-placentare viene attribuita a insufficienza uteroplacentare (UPI, *UteroPlacental Insufficiency*). Poiché lo IUGR riconosce varie cause, di cui la principale è l'UPI, i prossimi paragrafi saranno dedicati allo IUGR imputabile all'UPI. È importante ricordare che l'UPI è una patologia terminale con eziologia multifattoriale. Diverse sono le condizioni che possono portare all'UPI e il ritardo di crescita ne è il risultato. Queste possono essere suddivise in disordini placentari e materni. Esempi di cause placentari comprendono il distacco di placenta di natura cronica, la placenta previa, il mosaicism (per es. una trisomia 16 placentare localizzata), un'insersione marginale o velamentosa del cordone ombelicale e disordini placentari primitivi. Le cause materne possono essere di natura comportamentale (come l'abitudine al fumo e all'abuso di cocaina) e comprendere qualsiasi condizione medica cronica che alteri l'ossigenazione sistemica o i vasi sistemici, influenzando quindi anche sulla circolazione uteroplacentare e sull'apporto di ossigeno: pneumopatia cronica ostruttiva, enfisema, diabete mellito, ipertensione cronica, vasculopatia del collagene (per es. lupus eritematoso sistemico) preesistenti, stati trombotici acquisiti (per es. sindrome degli anticorpi antifosfolipidi [APAS, *AntiPhospholipid Antibody Syndrome*]) ed ereditari (per es. Fattore V di Leiden o mutazione 20210A della protrombina). Il risultato finale di tutte queste condizioni è una placentazione scarsa con conseguente riduzione del flusso sanguigno placentare o ipossia cronica.

Fisiopatologia

Lo sviluppo di un'adeguata interfaccia tra la circolazione materna e quella fetale a livello placentare è di vitale importanza per la crescita fetale, in quanto un'interfaccia inadeguata non permette il corretto apporto di ossigeno e nutrienti, né l'ottimale eliminazione dei rifiuti metabolici fetali. Come spiegato in precedenza, i fattori che influenzano un qualunque componente di tale interfaccia possono incidere negativamente sullo sviluppo placentare e quindi sulla crescita fetale.

Lo sviluppo placentare è un processo che si protrae per tutta la gravidanza, con tappe cruciali in ogni trimestre. Il 1° trimestre è contraddistinto dall'attacco della placenta, dall'angiogenesi, dai meccanismi di trasporto cellulare per glucosio, aminoacidi e acidi grassi, e dall'esordio dell'attività cardiaca fetale per facilitare la distribuzione e l'eliminazione di varie sostanze tra la circolazione materna e quella fetale.¹⁰³ In questa fase hanno inizio diversi adattamenti materni, tra cui iperglicemia postprandiale, espansione del volume intravascolare e una refrattarietà relativa alle

sostanze vasoattive. Il 2° trimestre è caratterizzato dall'invasione trofoblastica nelle arterie spirali uterine e dal rimodellamento vascolare, con lo sviluppo di un circuito a bassa resistenza, un aumento massivo dell'area della superficie totale dei villi che incrementa notevolmente la capacità di scambio materno-fetale, e un aumento significativo della gittata cardiaca fetale. All'aumento esponenziale delle dimensioni placentari che ne risulta fa riscontro uno scatto esponenziale di crescita fetale. Infine, nel 3° trimestre, il feto si prepara all'eventuale esistenza extrauterina; la crescita longitudinale, insieme alla formazione di riserve fetali, specialmente di grasso corporeo, è cruciale per questo obiettivo.

Lo IUGR è principalmente il risultato di alterazioni dello sviluppo vascolare placentare.¹⁰³ Nelle prime fasi della gravidanza, la perdita del feto può derivare da un'inibizione dell'angiogenesi e da una scarsa aderenza placentare. In seguito, un'adeguata invasione trofoblastica nelle arterie spirali e radiali materne impedisce la formazione di un circuito a bassa resistenza, fondamentale per l'ulteriore crescita fetale. Come si è visto in precedenza, esistono varie cause di IUGR. Queste condizioni possono influire direttamente sulla placenta, come gli infarti del pavimento placentare e l'obliterazione dei villi fetali, oppure inibire il flusso sanguigno placentare materno e fetale, come nelle condizioni vaso-occlusive (per es. APAS). La nascita di un feto morto si può verificare nelle condizioni in cui l'insulto è severo e a esordio precoce, con l'incapacità dei meccanismi compensatori di superare il problema. Nei casi in cui si può avere inizialmente un compenso ed è possibile la sopravvivenza fetale, si può ancora riscontrare l'assenza di un'adeguata crescita fetale intervallare nel 2° e 3° trimestre. Nei casi lievi, alla nascita si può

osservare solo una riduzione relativa dei depositi fetali (cioè, una riduzione del grasso corporeo e della circonferenza addominale, dovuta a una diminuzione dei depositi di glicogeno epatico), mentre nei casi più severi si possono riscontrare un'ipossia cronica e un'acidosi metabolica, con la possibilità di gravi implicazioni per la vita del neonato.

La risposta fetale all'UPI può essere classificata in adattamenti cardiovascolari precoci e tardivi, rilevanti per la valutazione ecografica dello stato fetale (vedi oltre). L'adattamento precoce è caratterizzato da cambiamenti del flusso sanguigno atti a favorire la distribuzione di nutrienti e ossigeno agli organi essenziali, specialmente al cervello (Fig. 7-22). Il volume venoso ombelicale è ridotto nelle prime fasi dell'UPI (se questa condizione persiste, può portare a una diminuzione del volume sanguigno fetale e quindi a una ridotta perfusione renale fetale; il risultato finale può essere un oligoidramnios).¹⁰⁴ Ne deriva una maggiore deviazione del sangue venoso ombelicale, relativamente ricco di nutrienti e ossigeno, lontano dal fegato, attraverso il dotto venoso, e verso il cuore fetale, attraverso il forame ovale; questo sangue entra nel lato sinistro del cuore per poi spostarsi nella circolazione coronarica e cerebrale.^{105,106} Tale shunt è facilitato da un aumento del postcarico ventricolare destro a causa delle elevate resistenze dei vasi polmonari, ma anche dalla crescente resistenza placentare che si osserva nell'UPI; si verifica inoltre una riduzione del postcarico ventricolare sinistro a causa di una caduta della resistenza vascolare cerebrale.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Ne consegue un aumento relativo della gittata cardiaca ventricolare sinistra rispetto a quella destra.^{112,113} Alterazioni tardive insorgono con un'UPI progressiva e un aumento della resistenza placentare si verifica con lo sviluppo di oligoidram-

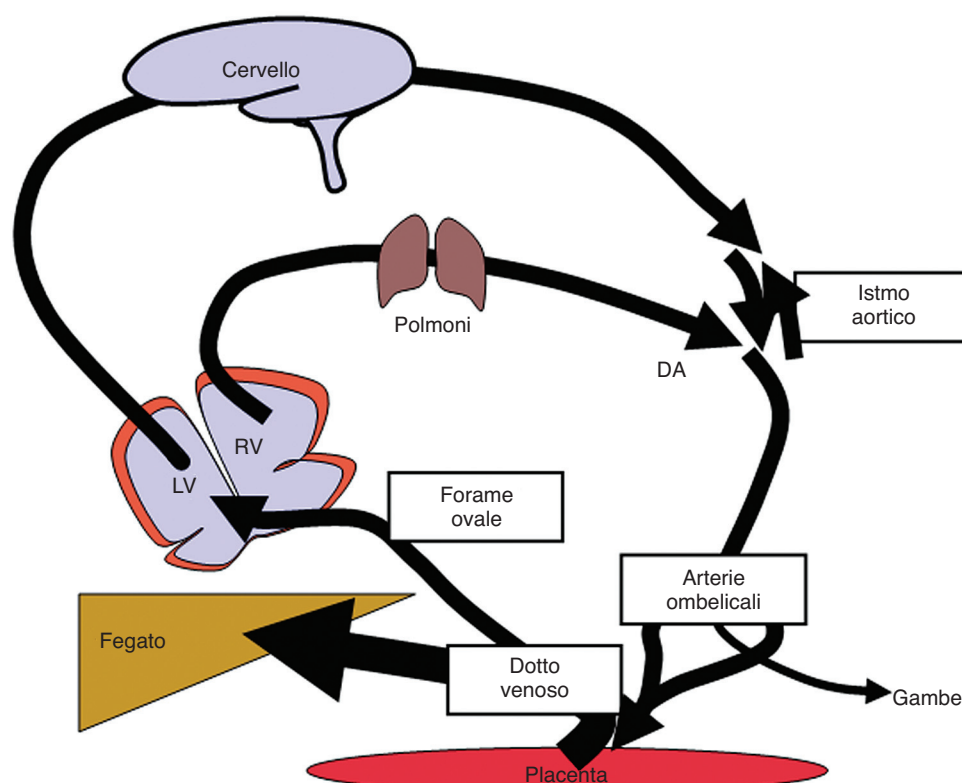


Figura 7-22. Flusso sanguigno fetoplacentare. Si noti la presenza di dotto venoso, forame ovale e dotto arterioso (DA) che sono esclusivi della circolazione fetale. LV (Left Ventricle), ventricolo sinistro; RV (Right Ventricle), ventricolo destro. (Da Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007.)

nios. La gittata cardiaca declina a causa del crescente postcarico, determinando una riduzione del flusso anterogrado. Ne consegue che anche la capacità di gestire il precarico è significativamente diminuita, portando a una pressione venosa centrale elevata e all'inibizione del flusso venoso anterogrado.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Lo stadio finale consiste in una disfunzione e dilatazione miocardica globali.¹¹⁹ In questo quadro, l'acidosi fetale è un segno clinico infausto. L'insufficienza tricuspide olosistolica e decelerazioni spontanee della frequenza cardiaca fetale sono segni di morte imminente.¹¹⁹

Sequela a breve e lungo termine

Com'è prevedibile, i neonati con IUGR devono fronteggiare una serie di problemi immediati. Quando associati alla prematuranza, i rischi comprendono l'aumento della mortalità, l'enterocolite necrotizzante e la sindrome da distress respiratorio.¹²⁰ Questi neonati, anche quando partoriti a termine, devono far fronte a complicanze significative, tra cui un aumento del rischio di mortalità, tachipnea transitoria, ipotermia (temperatura <36 °C), ipoglicemia, policitemia, iperviscosità, iperbilirubinemia e deficit della funzione immunitaria.¹²¹⁻¹²⁸ Anche se un numero significativo di feti con ritardo di crescita presenta il fenomeno del *catch-up* (recupero) di crescita in base al peso e all'altezza dei 18 anni di età, i feti al di sotto del 3° percentile di peso alla nascita hanno maggiori difficoltà a raggiungere questo obiettivo e tendono ad avere un peso e una statura più bassi rispetto alle loro controparti in cui questi valori sono appropriati per l'età gestazionale (AGA, *Appropriate for Growth Age*) per tutta l'infanzia e l'adolescenza.^{129,130} È chiaro che i neonati prematuri con ritardo di crescita corrono un rischio maggiore di presentare anomalie neuroevolutive e deficit cognitivi.^{131,132}

I neonati a termine con IUGR sono inoltre a rischio di difficoltà di apprendimento, problemi comportamentali e peggiori performance scolastiche dei bambini AGA a termine.^{130,131,133}

È stata formulata l'ipotesi interessante che i neonati con ritardo di crescita possano avere una tendenza a sviluppare disordini in età adulta. Tale supposizione, nota come origine fetale della patologia adulta o ipotesi di Barker, è che un ambiente uterino sfavorevole porti ad alterazioni maladattative fetali che persistono nella prima e nella seconda infanzia e nell'età adulta. Queste alterazioni, di natura principalmente vascolare, per quanto utili per garantire la sopravvivenza in un ambiente uterino relativamente ostile, divengono dannose a lungo termine. Le patologie che sono state attribuite a IUGR comprendono ipertensione, ictus, diabete mellito, aterosclerosi/ipercolesterolemia e obesità.¹³⁴⁻¹³⁷ Anche se si tratta di una teoria affascinante, non è ancora stato stabilito un rapporto causale definitivo tra IUGR e queste condizioni.

Valutazione dello stato fetale

Lo stato fetale indica fondamentalmente lo stato di ossigenazione e di equilibrio acido-base nel feto. Una circostanza clinica di UPI mette a rischio l'apporto di ossigeno e nutrienti al feto, rendendo necessaria una risposta adattativa, come in parte si è già spiegato. Una compromissione fetale si verifica quando tale risposta è insufficiente o quando questi meccanismi adattativi vengono annullati da un'UPI che persiste e peggiora. Con un intervento tempestivo è possibile salvare il feto dal danno e anche dalla morte. La sfida spesso ardua che il ginecologo deve affrontare è la necessità di bilanciare i rischi di danno e perdita fetale intrauterina legati al prolungamento della gravidanza nell'ambito di uno IUGR rispetto ai rischi associati a una potenziale prematu-

ranza iatrogena. Pertanto, quando si valuta lo stato fetale è fondamentale un trattamento appropriato del feto con IUGR. Una volta identificato un feto a rischio, il cui peso ecograficamente determinato risulta al di sotto del 10° percentile per l'età gestazionale, e una volta appurato che l'UPI ne è il principale responsabile, il ginecologo deve iniziare la sorveglianza fetale. I metodi tradizionali comprendono i test non stressanti (una forma particolare di cardiocografia, chiamata CTG), la misurazione del liquido amniotico e il profilo biofisico. È ormai chiaro che le anomalie rilevate con queste modalità compaiono relativamente tardi e che l'acidosi fetale spesso è già presente al momento della valutazione (vedi oltre e la Fig. 7-23A e B).¹⁰³ L'insufficienza

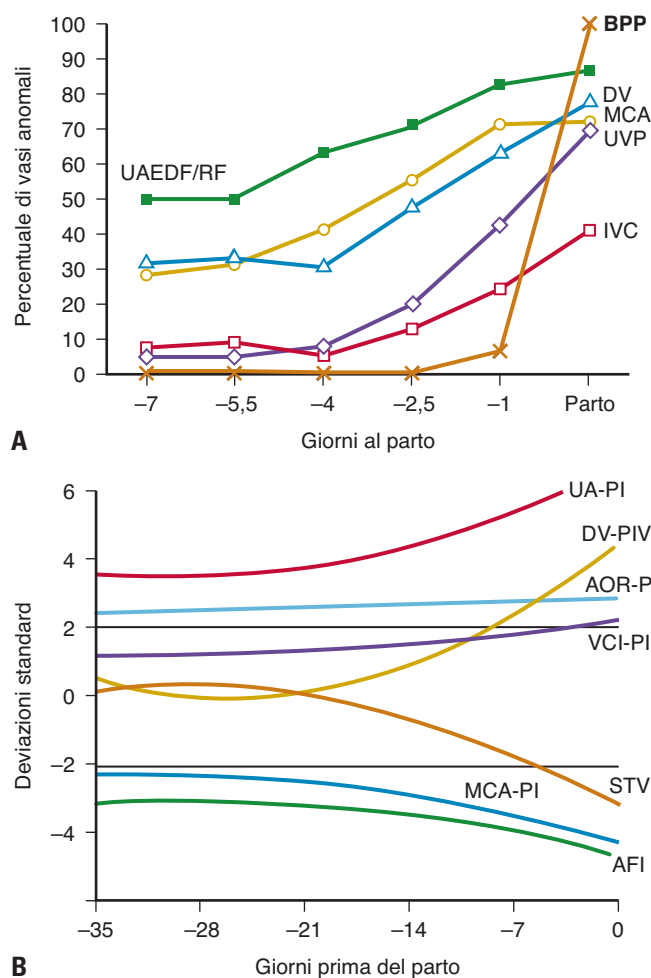


Figura 7-23. A. Timing delle risposte fetali all'insufficienza placentare, BPP (*BioPhysical Profile*), profilo biofisico; DV, dotto venoso; IVC (*Inferior Vena Cava*), vena cava inferiore; MCA (*Middle Cerebral Artery*), arteria cerebrale media; UAEDF/RF (*Umbilical Artery End Diastolic Flow/Reverse Flow*), flusso telediastolico/flusso invertito dell'arteria ombelicale; UVP (*Umbilical Venous Pulsation*), pulsazioni venose ombelicali. Si noti che numerose anomalie Doppler si verificano prima dell'esordio di un BPP anormale. **B.** Timing delle risposte fetali all'insufficienza placentare. Si noti che il timing della perdita della variabilità a breve termine alla CTG correla molto bene con l'esordio di valori anormali del dotto venoso alla velocimetria Doppler. Pertanto, questo è un legame diretto tra un'anomalia biofisica e aspetti Doppler anormali. Si noti anche che il peggioramento dell'AFI (e quindi lo sviluppo o il peggioramento di un oligoidramnios) è un'evenienza relativamente tardiva. AFI (*Amniotic Fluid Index*), indice del liquido amniotico; AOR, aorta; DV, dotto venoso; IVC (*Inferior Vena Cava*), vena cava inferiore; PI (*Pulsatility Index*), indice di pulsatilità; STV (*Short-Term Variability*), variabilità a breve termine; UA (*Umbilical Artery*), arteria ombelicale. (Da Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007.)

placentare può essere determinata in modo invasivo con l'ecografia e lo stato acido-base fetale può essere valutato con l'ecografia Doppler, di sviluppo relativamente recente. Una volta comparsa l'acidosi, la morte intrauterina può far seguito molto rapidamente. Pertanto, per poter intervenire in modo tempestivo, diviene essenziale un metodo che permetta di identificare uno stato preacidotico in un feto con IUGR. Lo sviluppo dell'ecografia Doppler ha fornito uno strumento di questo tipo.

Velocimetria Doppler

L'ecografia Doppler si basa sul principio dell'effetto Doppler, così denominato da Johann Christian Doppler, che identificò questo fenomeno nel 1842. In parole semplici, quando l'energia viene riflessa da un'interfaccia mobile, la frequenza dell'energia riflessa varia in relazione alla velocità dell'interfaccia mobile. In termini ecografici, il fenomeno Doppler dipende dalla capacità del fascio di ultrasuoni di cambiare frequenza quando incontra un oggetto in movimento, in questo caso gli eritrociti (Fig. 7-24) (vedi Cap. 22).

Quando si esamina un vaso sanguigno, come un'arteria ombelicale, si genera una forma d'onda caratteristica (Fig. 7-25). In realtà, nelle fasi avanzate della gestazione, con il declino della resistenza placentare che si verifica nella gravidanza normale, la forma d'onda Doppler dell'arteria ombelicale cambia, riflettendo

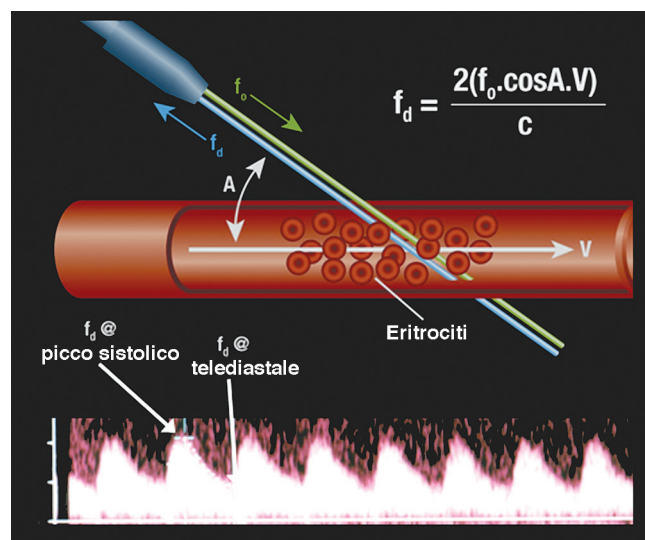


Figura 7-24. Effetto Doppler. Il fenomeno Doppler dipende dalla capacità di un fascio di ultrasuoni di variare in frequenza quando incontra un oggetto in movimento, in questo caso gli eritrociti. (Da Abuhamad A: *Does Doppler U/S improve outcomes in growth-restricted fetuses?* Contemporary Ob/Gyn 48:56, 2003.)

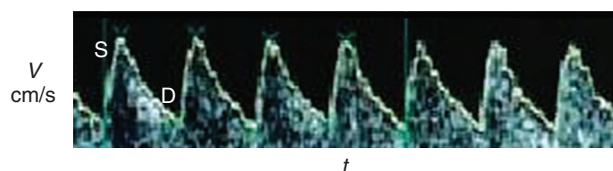


Figura 7-25. Forma d'onda Doppler dell'arteria ombelicale, mostrata come velocità (V) rispetto al tempo (t). S, sistolica; D, diastolica. Si noti che è presente un flusso anterograde (positivo) per tutta la durata del ciclo cardiaco fetale.

un flusso anterograde diastolico relativamente sempre maggiore (Fig. 7-26). Come prevedibile, nell'ambito di un'UPI progressiva e di un'elevata resistenza placentare, il flusso anterograde diastolico nell'arteria ombelicale tende a diminuire. Esistono diversi indici Doppler che permettono di misurare questa resistenza placentare: tra questi il rapporto S/D, l'indice di pulsilità e l'indice resistivo (Tab. 7-14). Tali misure sono indipendenti dall'angolo di insonazione in quanto la forma d'onda generata riproduce in modo proporzionale sia il flusso sistolico sia quello diastolico (Fig. 27A). Tuttavia, un'insonazione del vaso esaminato il più possibile vicina a zero gradi darà origine a una forma d'onda con i flussi sistolico e diastolico più pronunciati (Fig. 7-27B).

Come spiegato in precedenza, l'UPI è associata a un peggioramento progressivo della resistenza placentare, il quale a sua volta dà luogo ad alterazioni dell'afflusso sanguigno materno al circuito uteroplacentare, come pure a risposte adattative cardiovascolari fetali individuabili con l'ecografia Doppler di vasi rilevanti. L'esame Doppler del sistema arterioso fetale fornisce una valutazione indiretta della resistenza placentare, mentre il sistema venoso fetale consente una valutazione della funzione cardiaca fetale. Valutando sia la circolazione arteriosa sia la circolazione venosa fetale, come anche le arterie uterine materne, si può controllare la progressione dell'UPI e dello IUGR ben prima che insorgano oligoidramnios e anomalie della frequenza cardiaca fetale.¹⁰³ La valutazione materna può permettere l'identificazione di pazienti a rischio di sviluppare IUGR, preeclampsia e distacco della placenta, mentre la valutazione del feto può identificare situazioni a rischio di ipossia e acidosi in base alla severità dei riscontri dell'esame Doppler.^{138,139}

I primi stadi della patologia placentare possono essere identificati in base alla presenza di un'incisura diastolica nelle arterie

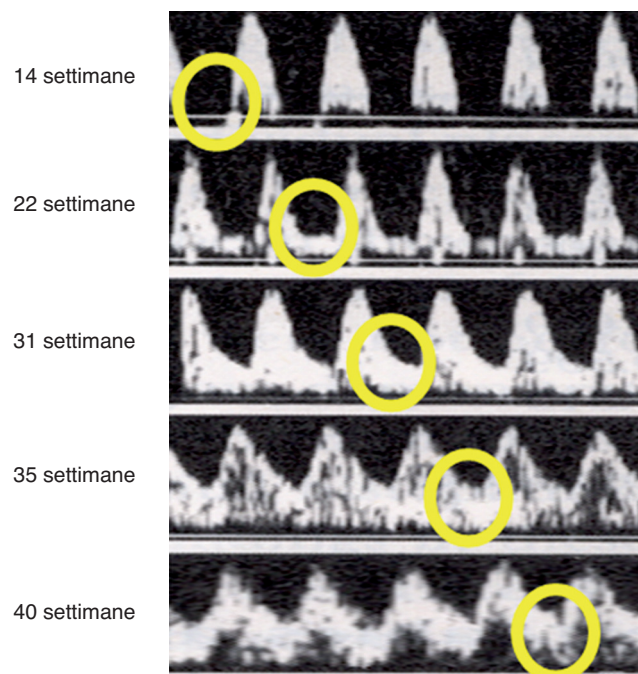


Figura 7-26. Forma d'onda Doppler normale dell'arteria ombelicale con l'aumentare dell'età gestazionale. Si noti l'aumento relativo del flusso anterograde diastolico con le età gestazionali più avanzate (e quindi, un rapporto S/D minore con l'avanzare dell'età), come evidenziato dai cerchi gialli. È normale un'assenza del flusso telediastolico nel 1° trimestre e nelle prime fasi del 2° trimestre.

Tabella 7-14 Indici di resistenza Doppler dell'arteria ombelicale

Doppler dell'arteria ombelicale (indice resistivo e rapporto sistolico:diastolico)						
Età gestazionale (settimane)	Percentili					
	5°		50°		95°	
	Indice resistivo	Rapporto sistolico:diastolico	Indice resistivo	Rapporto sistolico:diastolico	Indice resistivo	Rapporto sistolico:diastolico
16	0,70	3,39	0,80	5,12	0,90	10,5
17	0,69	3,27	0,79	4,86	0,89	9,46
18	0,68	3,16	0,78	4,63	0,88	8,61
19	0,67	3,06	0,77	4,41	0,87	7,90
20	0,67	2,97	0,76	4,22	0,86	7,30
21	0,65	2,88	0,75	4,04	0,85	6,78
22	0,64	2,79	0,74	3,88	0,84	6,33
23	0,63	2,71	0,73	3,73	0,83	5,94
24	0,62	2,64	0,72	3,59	0,82	5,59
25	0,61	2,57	0,71	3,46	0,81	5,28
26	0,60	2,50	0,70	3,34	0,80	5,01
27	0,59	2,44	0,69	3,22	0,79	4,76
28	0,58	2,38	0,68	3,12	0,78	4,53
29	0,57	2,32	0,67	3,02	0,77	4,33
30	0,56	2,26	0,67	2,93	0,76	4,14
31	0,55	2,21	0,65	2,84	0,75	3,97
32	0,54	2,16	0,64	2,76	0,74	3,81
33	0,53	2,11	0,63	2,68	0,73	3,67
34	0,52	2,07	0,62	2,61	0,72	3,53
35	0,51	2,03	0,61	2,54	0,71	3,40
36	0,50	1,98	0,60	2,47	0,70	3,29
37	0,49	1,94	0,59	2,41	0,69	3,18
38	0,47	1,90	0,57	2,35	0,67	3,08
39	0,46	1,87	0,56	2,30	0,67	2,98
40	0,45	1,83	0,55	2,24	0,65	2,89
41	0,44	1,80	0,54	2,19	0,64	2,81
42	0,43	1,76	0,53	2,14	0,63	2,73

Nota: indice resistivo = $0,97199 - 0,01045 \times \text{età gestazionale}$ (DS = 0,06078); rapporto sistolico:diastolico = $11 (1 - \text{indice resistivo})$.

Adattata da Kofinas AD, Espeland MA, Penry M et al: Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in normal pregnancy: a statistical exercise and the development of appropriate reference values. Am J Perinatol 9:94, 1992.

uterine materne tra le 12 e le 14 settimane di gestazione, e quando questa persiste oltre le 24 settimane, è altamente suggestiva di un'anomala resistenza placentare (Fig. 7-28A e B).¹⁴⁰⁻¹⁴² Questo fenomeno è stato associato ad esiti avversi della gravidanza con IUGR, distacco della placenta e preeclampsia.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Noi abbiamo osservato che, in caso di placenta lateralizzata, un'incisura diastolica può apparire soltanto sul lato ipsilaterale alla placenta. Dal lato fetale, una riduzione della velocità telediastolica dell'arteria ombelicale (EDV, *End-Diastolic Velocity*) è osservabile quando anche soltanto il 30% dei vasi dei villi è anormale; con un'anomalia dei vasi dei villi pari al 70% vi può essere un'assenza completa (AEDV, *Absent End-Diastolic Velocity*) o anche l'inversione della velocità telediastolica dell'arteria ombelicale (REDV, *Reversal End-Diastolic Velocity*, Fig. 7-29).¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ Pertanto, con il peggioramento progressivo dell'UPI, il rapporto S/D dell'arteria ombelicale diverrà sempre più elevato e infine non potrà più essere calcolato in caso di AEDV. Come precedentemente osservato, negli stadi precoci dell'UPI, risposte adattative fetali portano a un aumento della gittata ventricolare sinistra e a una diminuzione della resistenza vascolare. Le arterie cerebrali come l'arteria cerebrale media del circolo di Willis fanno parte di un letto vascolare a elevata impedenza, con basse velocità di flusso

telediastoliche (Fig. 7-30). L'arteria cerebrale media è un vaso rappresentativo che può essere facilmente valutato con l'ecografia Doppler. Nell'UPI, avendo un'EDV aumentata, tale arteria è caratterizzata da un rapporto S/D inferiore al normale (Fig. 7-31A-C).¹⁴⁸ Tale osservazione è spesso denominata "risparmio cerebrale".¹⁰³ Questi cambiamenti precoci del flusso fetale, con aumento del rapporto S/D dell'arteria ombelicale e riduzione del rapporto S/D dell'arteria cerebrale media, si osservano nei feti a rischio di ipossimemia, ma caratteristicamente non sono associati ad acidosi.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Come si è visto in precedenza, nella situazione di adattamento fetale tardivo con UPI avanzata, la funzione cardiaca fetale inizia a declinare e il ritorno venoso a diminuire; in tale quadro, la valutazione Doppler della circolazione venosa fetale diventa necessaria. La circolazione venosa ombelicale e quella portale hanno forme d'onda stabili e senza pulsazioni; al contrario, strutture venose centrali o precordiali (dotto venoso, vene epatiche e vena cava inferiore) hanno forme d'onda della velocità di flusso che riflettono variazioni della pressione venosa centrale, caratterizzate da forme d'onda trifasiche (onde S, D e a). Le forme d'onda venose centrali sono quindi caratteristicamente composte da picchi sistolici e diastolici (onde S e D) che si verificano alla contrazione ventricolare e al riempimento dia-

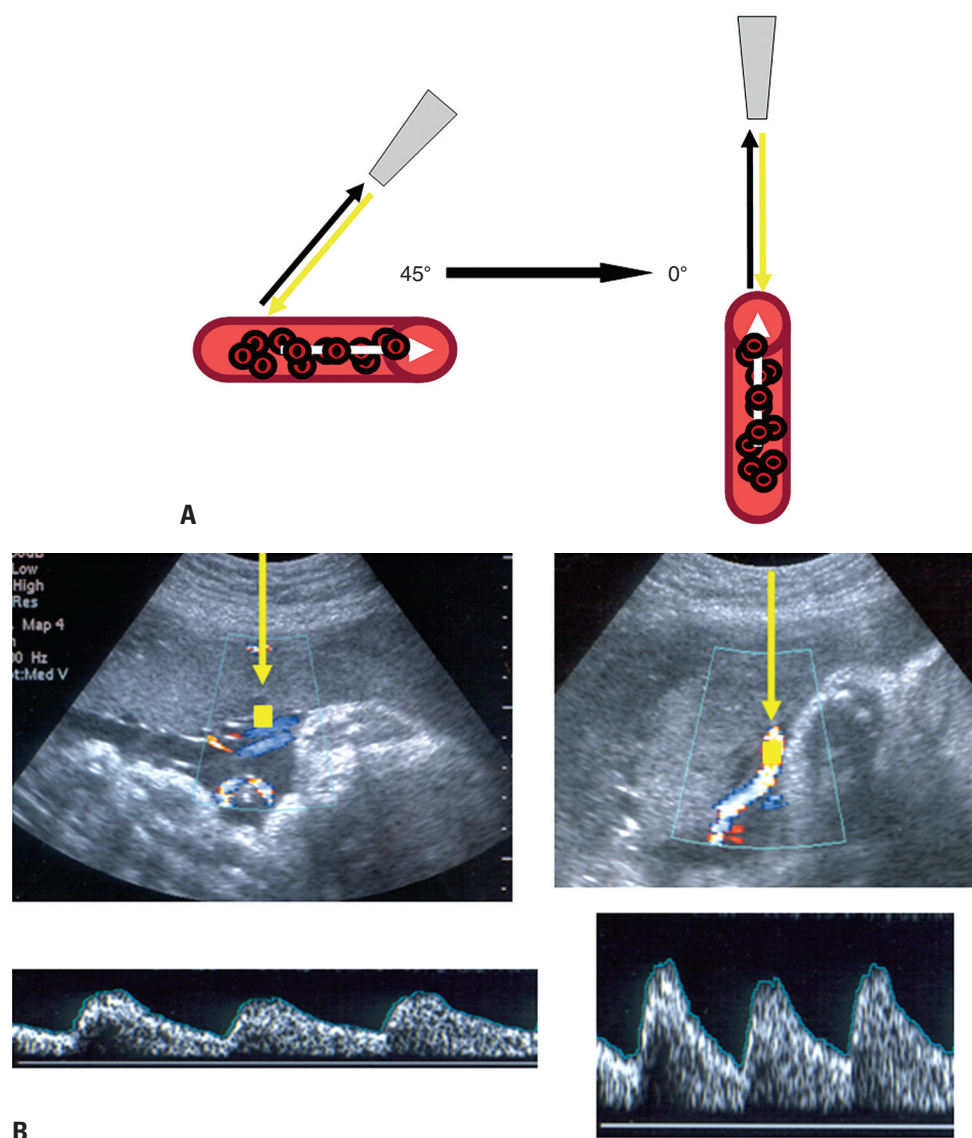


Figura 7-27. A. Angolo di insonazione nell'ecografia Doppler. Il cambiamento di frequenza è direttamente proporzionale alla velocità di movimento degli eritrociti in un particolare vaso e dipende anche dal coseno dell'angolo che il fascio di ultrasuoni forma con il vaso sanguigno (come mostrato nell'equazione della Fig. 7-24). Idealmente si dovrebbe ottenere un angolo quanto più vicino possibile agli 0 gradi. (Per gentile concessione di John Hobbins, MD, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO.) **B.** Angolo di insonazione nell'ecografia Doppler. Si noti la differenza delle forme d'onda generate a seconda dell'angolo di insonazione. Nell'immagine di destra il fascio è parallelo al vaso mentre in quella di sinistra è quasi perpendicolare al vaso.

stolico passivo (Fig. 7-32).¹⁰³ Una deflessione negativa che si verifica dopo l'onda D, l'onda a, è prodotta dall'improvviso aumento della pressione atriale destra dovuto alla contrazione atriale nella fase finale della diastole e dalla conseguente inibizione del ritorno venoso (vedi Fig. 7-32).¹⁰³ In caso di severa disfunzione ventricolare destra, questa contrazione atriale può generare un flusso inverso lungo il sistema venoso attraverso la vena cava inferiore, il dotto venoso e persino la vena ombelicale nei casi estremi in cui la circolazione è normalmente stabile e senza pulsazioni (Fig. 7-33A-C).¹⁰³ Il flusso venoso retrogrado nel corso della contrazione atriale (e quindi un'inversione dell'onda a all'ecografia Doppler) nella vena cava inferiore e nel dotto venoso è più indicativo di acidemia metabolica fetale, confermata dall'esame del sangue del cordone ombelicale prelevato per via percutanea (PUBS, *Percutaneous Umbilical cord Blood Sampling*,

vedi Fig. 7-33B).^{152,153} Queste osservazioni precedono l'insufficienza tricuspide olosistolica e le decelerazioni spontanee della frequenza cardiaca fetale che annunciano un rischio di morte imminente, come sottolineato in precedenza.

L'utilità clinica dell'ecografia Doppler dovrebbe essere ovvia. La letteratura scientifica dimostra che questa modalità ecografica, se correttamente utilizzata, riduce non solo la mortalità, ma anche la morbidità. Il riscontro di AEDV o REDV segna una gravidanza con un rischio aumentato di 80 volte di mortalità perinatale, e quando l'intervento viene eseguito nel momento opportuno, si può ottenere una riduzione della mortalità pari al 40% circa.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ Con l'aggiunta della valutazione ecografica Doppler venosa, il feto pretermine con severo ritardo della crescita può essere trattato nel modo più adeguato; in effetti, nel 50-70% dei casi le anomalie venose si verificano prima durante il Doppler

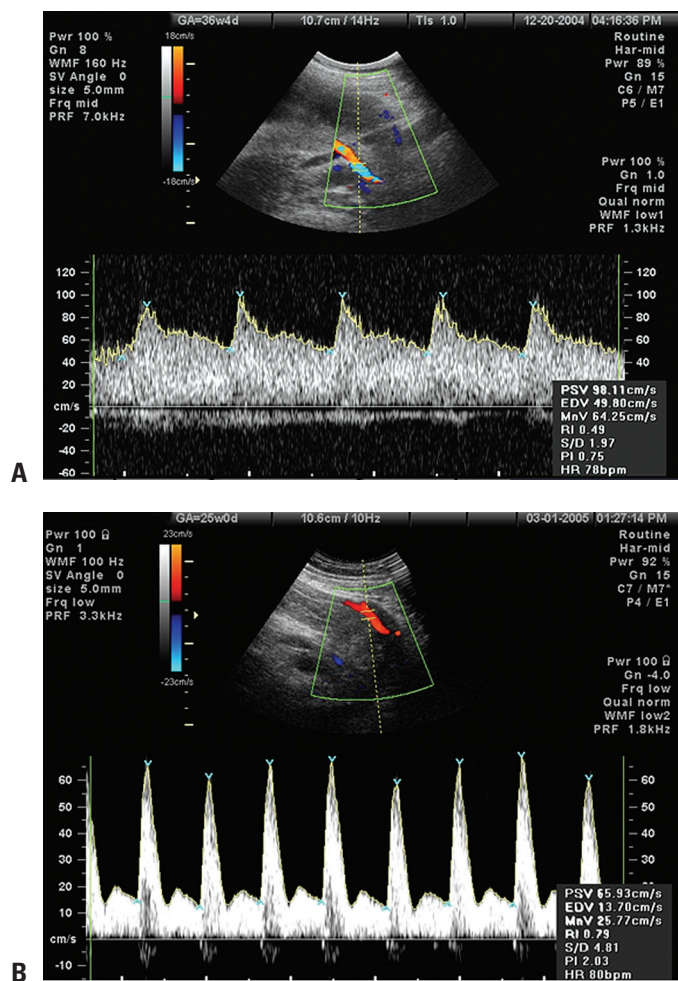


Figura 7-28. A. Normale forma d'onda dell'arteria uterina. Si noti il flusso copioso nel corso della sistole e della diastole materna, e quindi il basso rapporto S/D (<2). **B.** Forma d'onda anormale dell'arteria uterina. Si notino l'incisura diastolica e la riduzione relativa del flusso diastolico (e quindi un rapporto S/D anormalmente elevato). (Per gentile concessione di Wayne Persutte, PhD, RDMS, Platte River Perinatal Clinic, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO.)

che durante la misurazione della frequenza cardiaca fetale o il profilo biofisico (vedi Fig. 7-23A-B).¹⁵⁸ Nelle circostanze in cui la forma d'onda dell'arteria ombelicale e il CTG sono normali, non è stata dimostrata ipossiemia/acidemia in alcun feto.¹⁵⁹ In presenza di anomalie della forma d'onda dell'arteria ombelicale a fronte di un CTG normale, soltanto il 5% dei feti presenta ipossiemia/acidemia. Infine, quando vi sono anomalie sia della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale sia del CTG, il 60% dei feti ha ipossiemia/acidemia rilevabile al PUBS. Pertanto, il momento ideale per il parto del feto con IUGR è prima della comparsa di anomalie del tracciato della frequenza cardiaca fetale, in presenza di anomalie riguardanti soltanto la circolazione ombelicale e la circolazione venosa. La Figura 7-34 illustra un algoritmo suggerito per il trattamento del feto con IUGR.

CRESCITA FETALE ACCELERATA

Generalmente, per indicare una crescita fetale accelerata si parla di macrosomia o di bambino grande per l'età gestazionale (LGA, *Large for Growth Age*). Anche se non si escludono reciprocamente,

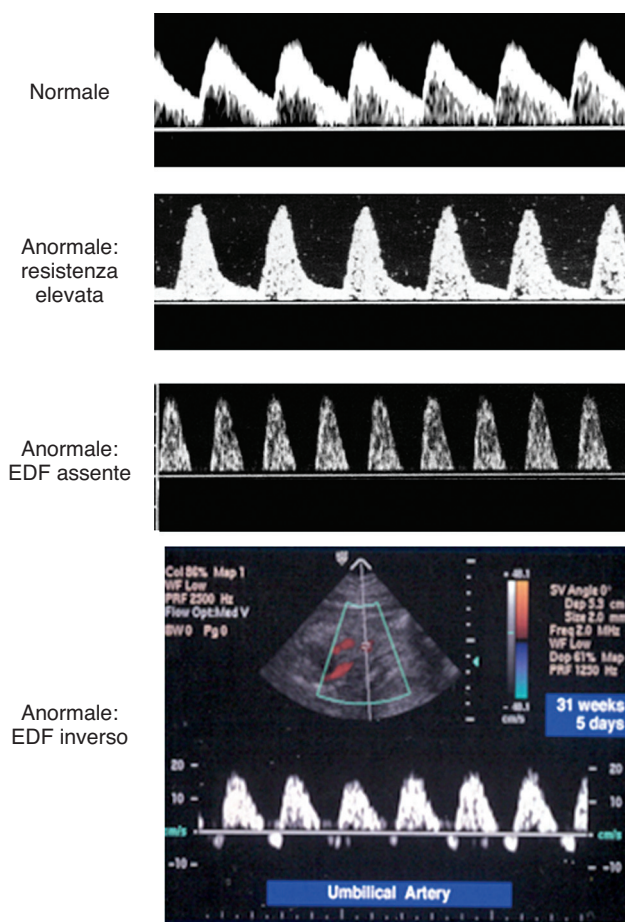


Figura 7-29. Aspetto della forma d'onda dell'arteria ombelicale con la progressione dell'insufficienza uteroplacentare. Tale aumento osservato nel corso della gravidanza del flusso diastolico è un risultato dei processi di angiogenesi con ramificazione al termine del 1° trimestre e all'inizio del 2°, e di angiogenesi senza ramificazione che inizia al termine del 2° trimestre. EDF (*End Diastolic Flow*), flusso diastolico.

te, macrosomia e LGA hanno definizioni differenti. La sigla LGA è stata in origine usata dai neonatologi per indicare i neonati con peso alla nascita superiore al 90° percentile per una determinata età gestazionale; successivamente ginecologi e perinatologi ne hanno circoscritto l'uso al periodo neonatale per descrivere il feto con EFW superiore al 90° percentile per l'età gestazionale. Al contrario, il termine "macrosomia" si riferisce alla crescita fetale definita da un EFW che ha oltrepassato un peso specifico (4000-4500 g) indipendentemente dall'età gestazionale. Molti ginecologi definiscono la macrosomia come un EFW superiore a 4000 g, in quanto identifica un gruppo a maggiore rischio di danno materno e fetale rispetto ai feti che pesano meno di 4000 g. L'ACOG, pur supportando entrambe le definizioni, cita anche un aumento particolarmente acuto dell'incidenza di danno materno e fetale con peso fetale superiore a 4500 g.¹⁶⁰ È importante che ogni medico si attenga sempre alla stessa definizione nella pratica clinica. Le cause o i fattori associati di LGA o macrosomia comprendono l'obesità materna, il diabete pregestazionale e gestazionale, l'eritroblastosi fetale e altre cause di idropo fetale, un precedente neonato macrosomico e la gravidanza oltre il termine (>42 settimane). Esistono anche sindromi genetiche non cromosomiche (per es. sindrome di Beckwith-Weidemann) responsabili di una percentuale molto piccola di neonati macrosomici

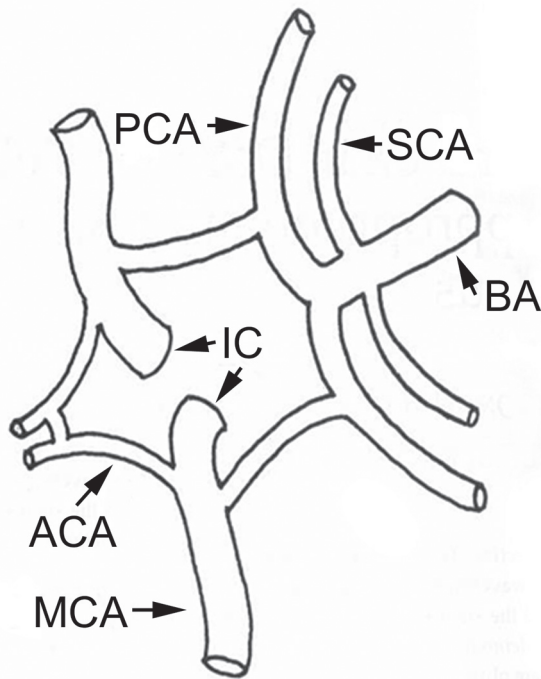
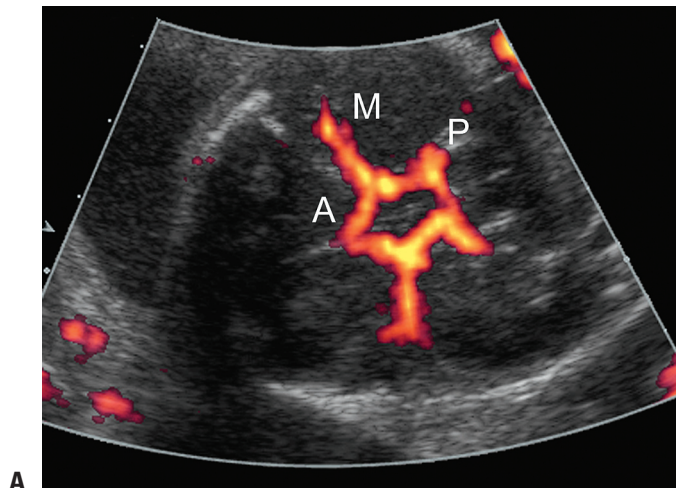


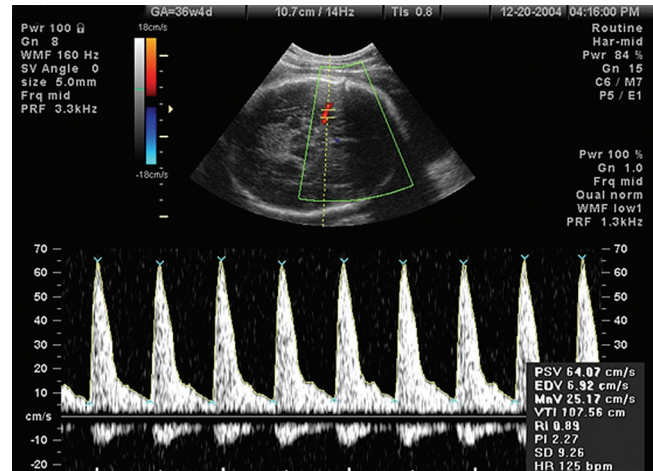
Figura 7-30. Circolo di Willis. Il circolo (poligono) di Willis riceve l'apporto ematico della carotide interna e delle arterie vertebrali. Esso si compone di vasi comunicanti tra le arterie cerebrali posteriore, media e anteriore. L'arteria cerebrale media (MCA, *Middle Cerebral Artery*) comprende l'80% del flusso sanguigno cerebrale; tra i vasi cerebrali, è il più accessibile all'ecografia. ACA, arteria cerebrale anteriore; BA (*Basilar Artery*), arteria basilare; IC (*Internal Carotid artery*), arteria carotide interna; PCA (*Posterior Cerebral Artery*), arteria cerebrale posteriore; SCA (*Superior Cerebellar Artery*), arteria cerebellare superiore. (Da Veille JC, Hanson R, Tatum K et al: *Longitudinal quantitation of MCA blood flow in normal human fetuses*. *AJOG* 169:1393, 1993.)

osservati clinicamente. È importante tentare di definire prima della nascita la causa di un determinato feto LGA, soprattutto se tale causa è da ricercare in un diabete gestazionale, in quanto un intervento con farmaci ipoglicemizzanti o con insulina può influire sull'esito. Tuttavia, la principale preoccupazione clinica rispetto alla macrosomia è il rischio di eventi avversi intorno al parto, e questo è particolarmente importante dal punto di vista clinico, considerato che la macrosomia è una complicanza per il 10% circa di tutti i nati vivi.¹⁶¹ Il 10% è un numero cospicuo quando si considera che vi sono circa 4 milioni di nati all'anno nei soli Stati Uniti. La Tabella 7-15 mostra i percentili recenti del peso alla nascita desunti da 3,8 milioni di parti avvenuti nel 1991. Gli eventi avversi materni comprendono un aumento del rischio di emorragia post-partum, lacerazioni rettali e degli sfinteri e un aumento del rischio di parto cesareo, che risulta raddoppiato.¹⁵⁶⁻¹⁶³ Anche se le lesioni subite dalla madre sono importanti, quelle fetali associate a distocia di spalla coprono una percentuale significativa delle cause legali ostetriche. Il trauma fetale può tradursi in lesione del plesso brachiale (C5 e C6 – paralisi di Erb-Duchenne), frattura di clavicola, frattura di omero, encefalopatia ipossico-ischemica e morte.¹⁶⁴ Dal momento che il parto cesareo può ovviare agli effetti avversi ad essa associati, sono stati compiuti tutti gli sforzi per prevedere la macrosomia prima della nascita, nella speranza di identificare le gravidanze ad alto rischio. Gli strumenti disponibili per la diagnosi prenatale di macrosomia comprendono la valutazione dei fattori di rischio materni, l'esame obiettivo del volume uterino (altezza del fondo)

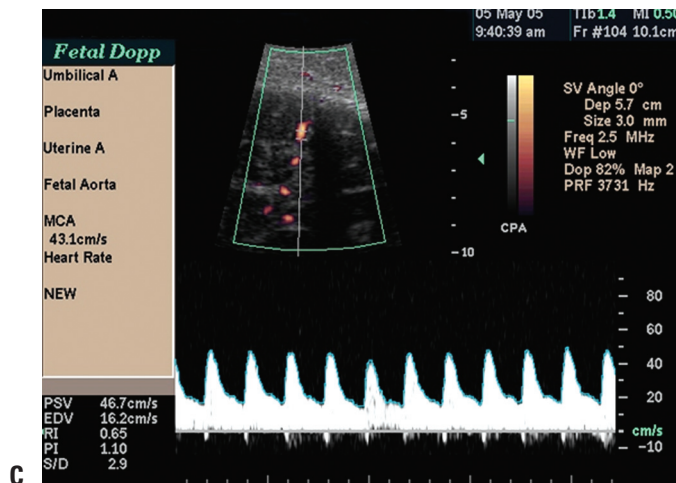
e l'ecografia. Tuttavia, la diagnosi prenatale di macrosomia è spesso difficile anche con l'uso dell'ecografia, considerato che il 40% di questi feti non ha fattori di rischio identificabili alla nascita.¹⁶⁵ L'EFW si calcola mediante un'equazione che contiene diverse variabili fetali ottenute da misurazioni bidimensionali in cui la circonferenza addominale, in generale, è quella che ha il peso maggiore. Gli studi pubblicati finora non sono stati in grado di dimostrare la superiorità del peso fetale misurato ecograficamente rispetto alle stime cliniche. Uno studio di confronto tra pesi fetali rilevati con ecografia, manovre di Leopold e percezione materna non ha trovato differenze statistiche fra i tre gruppi. È curioso notare come la percezione materna del peso fetale era più vicina al peso reale delle altre due metodiche.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Anche se diversi parametri, indici e rapporti biomedici fetali sono stati riportati nel tentativo di identificare il feto macrosomico, il migliore endpoint da utilizzare nella diagnosi di macrosomia fetale è l'EFW, la cui accuratezza è nel migliore dei casi marginale. Nei pazienti non diabetici, le misurazioni ecografiche utilizzate per la diagnosi di macrosomia hanno una sensibilità fino al 50%, una specificità del 99%, un valore predittivo positivo fino al 44% e un valore predittivo negativo del 60-99%.¹⁷⁰⁻¹⁷⁵ Nonostante la pubblicazione di oltre 45 formule per l'EFW, per una diagnosi accurata di macrosomia occorre attendere fino alla nascita e alla pesatura del neonato. Benacerraf et al hanno dimostrato che anche quando il peso alla nascita è superiore a 4500 g, soltanto la metà di questi feti rientra nel 10% dell'EFW all'ecografia. Inoltre, l'EFW deve superare i 4800 g perché il 50% dei feti raggiunga il cut-off macrosomico di 4500 g, oppure superare i 4700 g perché il 50% pesi più di 4000 g.^{170,176,177} Nel feto grande per l'età gestazionale e in quello macrosomico si può osservare un aumento del volume di liquido amniotico. La prevalenza di polidramnios è più elevata nelle gravidanze di madri non diabetiche con feto LGA che con un feto non LGA.¹⁷⁸ Quando l'EFW è superiore al 90° percentile, la condizione LGA può essere diagnosticata con maggiore sicurezza in presenza di polidramnios. Anche se l'incidenza di distocia di spalla nella popolazione generale è risultata essere fino al 2,8%, il tasso aumenta fino al 9% nelle gravidanze complicate da un diabete gestazionale o preesistente.¹⁷⁹ La deposizione di glicogeno in eccesso che si verifica nella gravidanza diabetica fa sì che il feto abbia un tronco generalmente più grande, con una sproporzione tra testa e corpo; ne consegue un cingolo scapolare più ampio della media con un aumento del rischio di distocia di spalla. Quest'ultimo rischio risulta ulteriormente aumentato quando la paziente diabetica ha un feto macrosomico. Il tasso di distocia di spalla aumenta fino al 23% con un EFW superiore a 4000 g e fino al 50% con un EFW superiore a 4500 g. Ciò ha portato i ginecologi a praticare un parto cesareo elettivo nelle pazienti di questo tipo per evitare la distocia di spalla. Tuttavia, il rischio di distocia di spalla rimane elevato nelle pazienti diabetiche, il cui feto può essere ancora al di sotto dei 4000 g. Per questo si è studiata l'utilità di formule che fanno uso di parametri ecografici per predire la distocia di spalla.¹⁸⁰⁻¹⁸² Nello studio di Cohen et al, 415 pazienti diabetiche con un EFW compreso tra 3800 e 4200 g hanno presentato 31 casi di distocia di spalla. Utilizzando la formula del diametro addominale (calcolato come la circonferenza addominale divisa per 3,14) meno il diametro biparietale, se il valore ottenuto era maggiore di 2,6, vi era un tasso di distocia di spalla del 30% e se il valore era inferiore a 2,6, questo tasso era dello 0%. Pertanto, il valore predittivo negativo sembra più utile. Tuttavia, occorre tenere presente l'esiguità del numero globale di pazienti, in questo studio e in altri che cercavano di predire la distocia di spalla.



A



B



C

Figura 7-31. A. Ecografia Doppler dell'arteria cerebrale media. A, arteria cerebrale anteriore; M, arteria cerebrale media; P, arteria cerebrale posteriore. B. Ecografia Doppler dell'arteria cerebrale media. Normale. Si noti la velocità telediastolica relativamente bassa che determina un elevato rapporto S/D. C. Ecografia Doppler dell'arteria cerebrale media. Nell'insufficienza uteroplacentare, l'arteria cerebrale media e la velocità telediastolica sono aumentate e quindi l'arteria cerebrale media è caratterizzata da un rapporto S/D più basso rispetto al normale, fenomeno spesso denominato "risparmio cerebrale". (B e C per gentile concessione di Wayne Persutte, PhD, RDMS, Platte River Perinatal Clinic, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO.)

In sintesi, la valutazione del peso alla nascita rimane l'unico modo davvero preciso per diagnosticare il neonato macrosomico. Purtroppo, l'ecografia non è affidabile per la diagnosi prenatale di macrosomia. Tuttavia, sembrano abbastanza promettenti formule come quella di Cohen et al¹⁸⁰ per la predizione della distocia di spalla nella paziente diabetica. Con l'avvento dell'ecografia tridimensionale, le misurazioni volumetriche forse garantiranno una maggiore accuratezza diagnostica per la diagnosi prenatale di macrosomia.

INTERVALLO DI CRESCITA FETALE E POTENZIALE DI CRESCITA

Una volta stabilita con sicurezza l'età fetale, la determinazione della crescita fetale si rende necessaria nella gravidanza ad alto rischio. Come si è visto in precedenza, varie condizioni e disordini predispongono il feto a una crescita fetale scarsa o al contrario accelerata. Queste condizioni possono essere preesistenti nella madre (per es. ipertensione cronica, malattie vascolari del collagene e APAS) oppure legate alla gestazione (per es. diabete gestazionale, gravidanze multiple e inserzione velamentosa del cordone ombelicale), rendendo una gravidanza di questo tipo ad "alto rischio". In questi casi, la valutazione della crescita intervallare diviene parte integrante della sorveglianza fetale. La determinazione degli intervalli di crescita richiede almeno due misurazioni distanziate nel tempo dei parametri biometrici. Considerato che la crescita è continua e non sporadica, e che lo studio della crescita è limitato dalla capacità tecnica dello strumento ecografico utilizzato, l'intervallo raccomandato tra le valutazioni ecografiche della crescita fetale è di tre settimane, in quanto intervalli più brevi aumentano la probabilità di una diagnosi falsa positiva di crescita anormale.^{183,184}

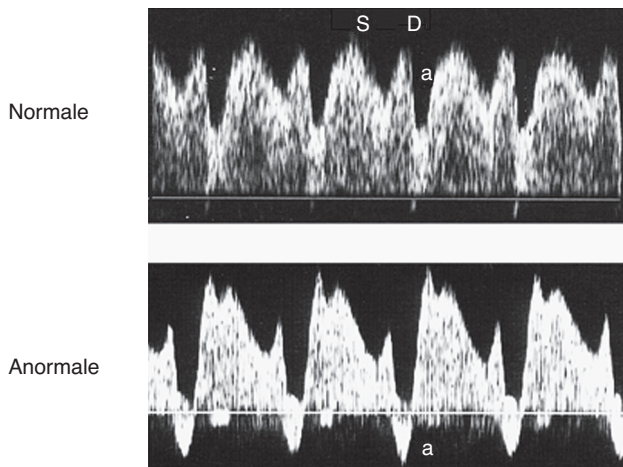


Figura 7-32. Una forma d'onda del dotto venoso tipica e una anormale. Il sistema venoso centrale presenta forme d'onda caratteristiche che riflettono la pressione venosa centrale. Queste forme d'onda consistono di 3 fasi correlate all'attività cardiaca (vedi il testo). Si noti l'onda a invertita nella forma d'onda anormale. S, sistolica; D, diastolica; a, "kick" atriale. (Da Hecher K, Campbell S: Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal demise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:68, 1996.)

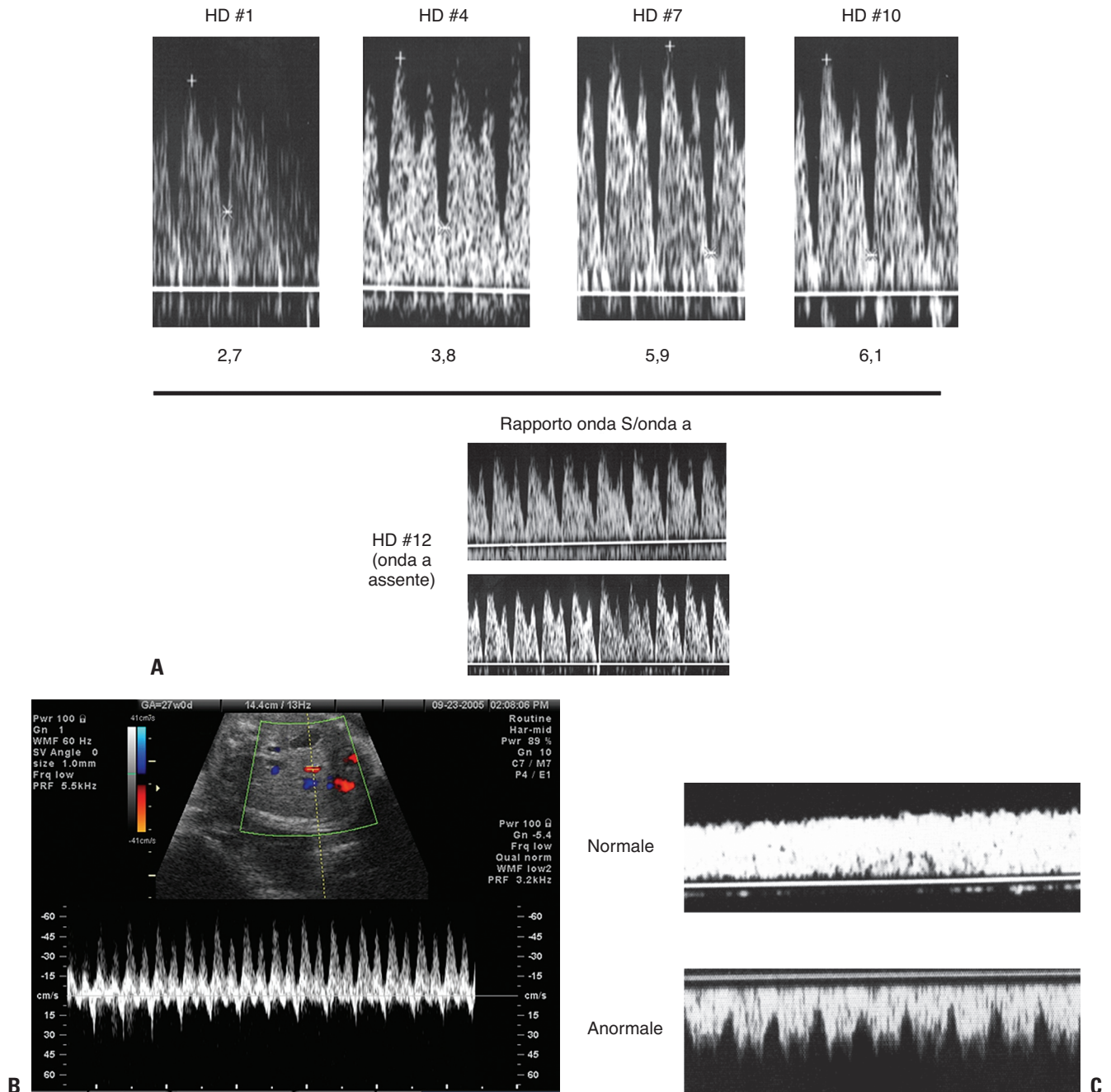


Figura 7-33. A. Alterazioni progressive della forma d'onda del dotto venoso con peggioramento dell'insufficienza utero-placentare. Il flusso venoso retrogrado nel corso della contrazione atriale (e quindi un'inversione dell'onda a all'esame Doppler) nella vena cava inferiore e nel dotto venoso rispecchia soprattutto un'acidemia metabolica fetale. Si noti la progressione della riduzione dell'onda a con ogni successiva valutazione Doppler. HD (Hospital Day), giorno in ospedale. **B.** Forma d'onda del dotto venoso anormale. Si noti l'inversione dell'onda a. (Per gentile concessione di Wayne Persutte, PhD, RDMS, Platte River Perinatal Clinic, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO.) **C.** Forme d'onda normali e anormali della vena ombelicale. Nel caso della disfunzione ventricolare severa destra che si verifica nell'UPI progressiva e severa, la contrazione atriale può generare un flusso inverso lungo il sistema venoso attraverso vena cava inferiore, dotto venoso e persino nella vena ombelicale, nelle circostanze estreme in cui la circolazione è normalmente stabile e senza pulsazioni.

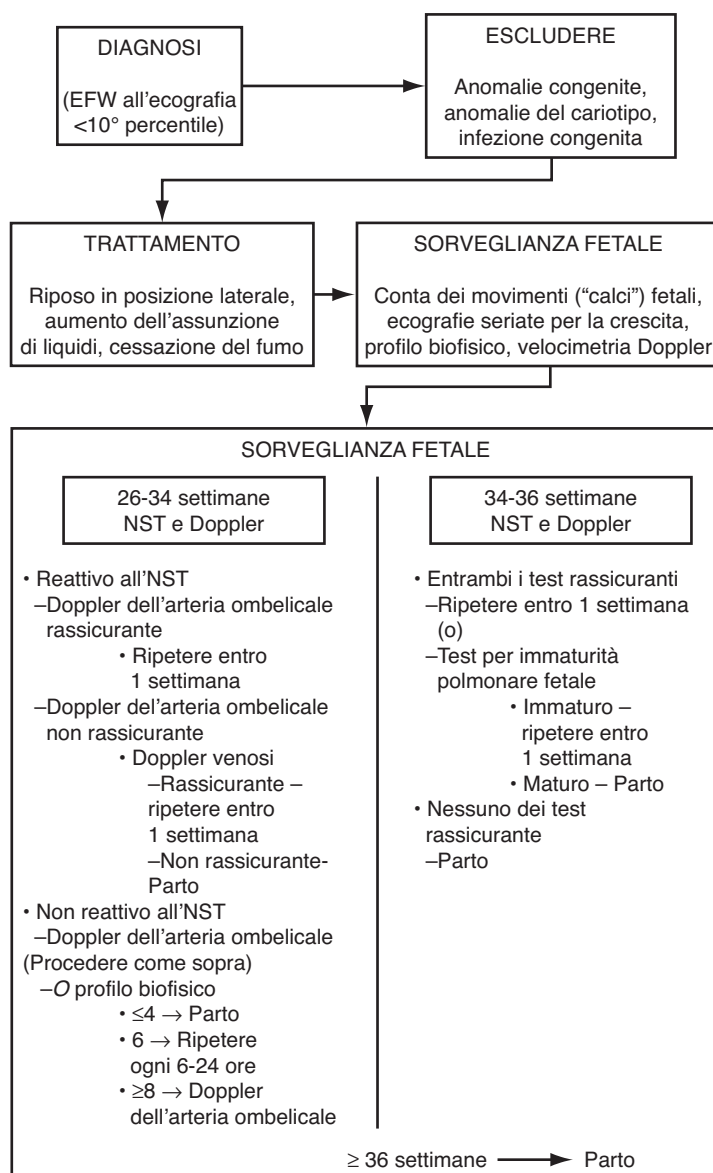


Figura 7-34. Algoritmo suggerito per il trattamento dello IUGR.

I metodi tradizionali di determinazione della crescita anormale comprendono le misurazioni sequenziali degli intervalli di crescita e il confronto di questi parametri biometrici con le tabelle di popolazioni basate sull'età gestazionale come descritto in precedenza (vedi Tabb. 7-4 e da 7-7 a 7-9). Questi parametri biometrici possono servire anche per stimare un peso fetale e poi paragonarlo con il peso fetale basato sulla popolazione per ogni specifica età gestazionale (vedi la discussione precedente e la Tab. 7-15). Le curve di crescita standard derivate da dati trasversali si basano sul presupposto che il campione studiato sia composto da un unico gruppo di feti con crescita normale e con traiettorie di crescita simili che presentano soltanto una variazione casuale, e che il gruppo sia applicabile alla situazione clinica in oggetto. Utilizzando metodi trasversali tradizionali, si suppone che un feto che inizialmente si trova sul 15° percentile e che a una nuova misurazione, diverse settimane dopo, scende al di sotto del 10° percentile sia a rischio significativo rispetto a uno che rimane sul 15° percentile e, quindi, è sulla propria curva di crescita individuale (Fig. 7-35). Ma come ci si deve comportare con il

feto risultato anatomicamente e geneticamente normale, ma che alla misurazione iniziale è al di sotto del 10° percentile, per esempio sull'8° percentile, e qui rimane in diverse misurazioni successive eseguite a intervalli appropriati (Fig. 7-36)? Se entram-

Tabella 7-15 Percentili del peso alla nascita a termine nel 1991

Età gestazionale	Peso alla nascita (g)		
	50°	90°	95°
37	3117	3755	3956
38	3263	3867	4027
39	3400	3980	4107
40	3495	4060	4185
41	3527	4094	4217
42	3522	4098	4213

Modificata da Alexander GR, Himes JH, Kaufmann RB et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 87:163, 1996.

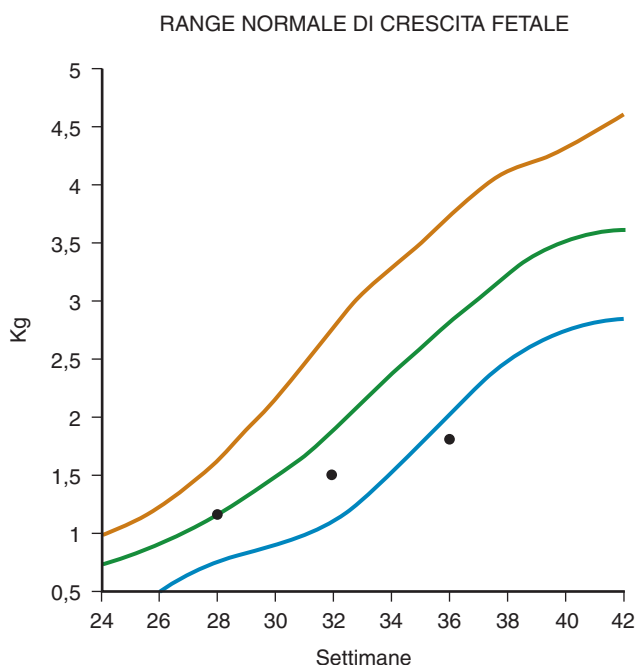


Figura 7-35. Curva di crescita fetale che mostra un intervallo di crescita anormale con attraversamento dei centili. La linea verde rappresenta la media, la linea viola il 90° percentile e quella blu il 10° percentile.

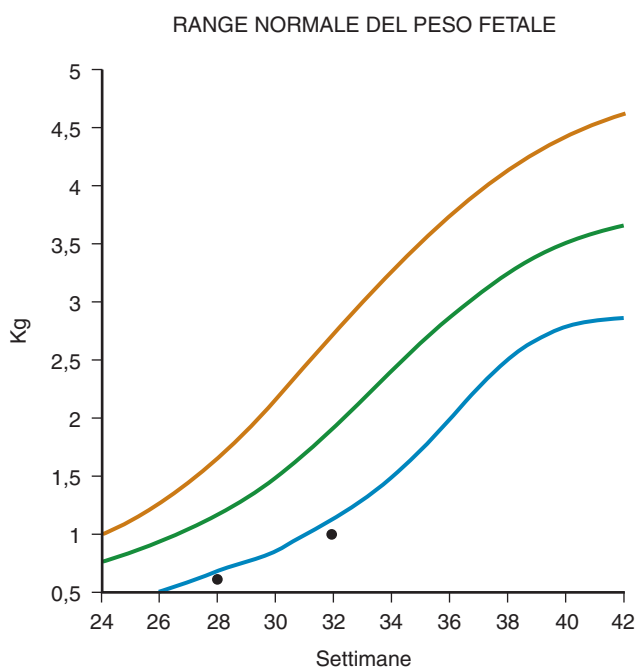


Figura 7-36. Curva di crescita fetale relativa a un feto costituzionalmente piccolo. Il peso fetale per ogni età gestazionale mantiene la propria curva di crescita pur essendo al di sotto del 10° percentile. La linea verde rappresenta la media, la linea viola il 90° percentile e quella blu il 10° percentile.

bi i genitori sono di bassa statura si può supporre che un feto di questo tipo sia anch'esso costituzionalmente piccolo e il fatto che esso mantenga il proprio percentile di crescita è rassicurante. Tuttavia, se i genitori sono entrambi nella media o più alti della media, anche se questo feto mantiene il proprio percentile di

crescita, si può temere uno IUGR e iniziare una valutazione con velocimetria Doppler. Un'altra circostanza da considerare è lo scenario in cui, durante la sorveglianza della crescita fetale di una gravidanza ad alto rischio, si riscontra un feto che sta deviando verso il basso dalla propria curva di crescita ma rimane al di sopra del 10° percentile in tutte le occasioni (per es. passa dal 50° al 25°-15° percentile). Tale situazione deve inoltre aumentare l'indice di sospetto e un feto di questo tipo impone non solo una sorveglianza più frequente, ma anche una valutazione del liquido amniotico, CTG regolari e, se appropriato, il profilo biofisico. La velocimetria Doppler, non essendo stata adeguatamente validata nei feto al di sopra del 10° percentile, può essere utilizzata solo con notevole cautela. In sintesi, una proporzione molto piccola di feto al di sopra del 10° percentile per l'età gestazionale e una considerevole proporzione di feto al di sotto nel 10° percentile sono realmente affetti da ritardo di crescita patologico (come corollario, una situazione simile può essere presente all'altra estremità dello spettro, quando si ha a che fare con un feto grande). La Figura 7-37 illustra graficamente questa situazione. Pertanto, il metodo tradizionalmente usato per identificare il feto con potenziale ritardo di crescita può non identificare i feto con crescita anormale al di sopra del 10° percentile e può suscitare preoccupazioni infondate per feto che crescono normalmente ma si trovano al di sotto del 10° percentile.

Dal momento che i range di riferimento basati sulla popolazione mostrano i propri limiti nella valutazione della crescita fetale, diversi Autori hanno proposto modelli di crescita individualizzati.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Definendo una curva di crescita specifica per un particolare feto, è possibile eliminare le ovvie limitazioni delle tabelle di crescita basate sulla popolazione. Sono stati descritti due metodi differenti per generare curve di crescita individualizzate (IGC, *Individualized Growth Curve*). Il primo, sviluppato da Rossavik, si basa sulla premessa che in un feto normale, la crescita normale prima delle 28 settimane di età gestazionale predice la normalità del successivo pattern di crescita per quel particolare feto; pertanto, ogni feto funge da controllo di se stesso. Si eseguono due esami tra le 14 e le 27 settimane di età gestazionale, separati da un intervallo di almeno 5 settimane, sufficienti per generare un'IGC per quel particolare feto. È possibile stilare curve di crescita per ciascun parametro ecografico (per es. cir-

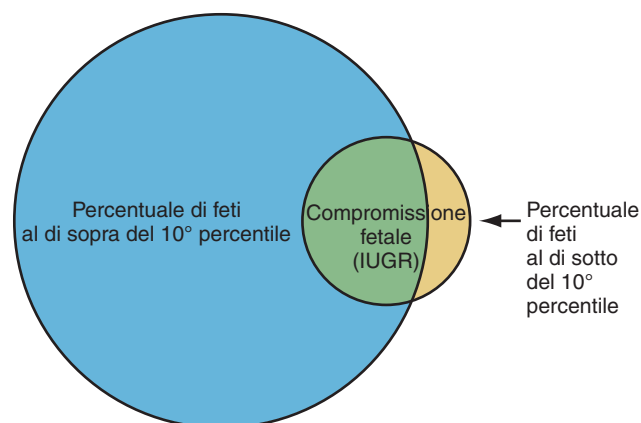


Figura 7-37. Una percentuale molto piccola di feto al di sopra del 10° percentile per l'età gestazionale e una notevole percentuale di feto al di sotto del 10° percentile hanno realmente un ritardo della crescita patologico (corrispondente all'area demarcata come "compromissione fetale")

conferenza cranica, circonferenza addominale, FL) e per l'EFW.^{186,188-192} Un terzo esame più tardivo è quindi necessario per determinare se il feto stia seguendo la sua IGC particolare. È stata proposta un'estensione di questo metodo con l'ecografia tridimensionale, consistente nell'utilizzare misurazioni frazionali del volume della coscia.¹⁹³ La premessa di questa tecnica è che i neonati umani hanno il 15% di grasso corporeo, a cui è attribuibile il 46% della variabilità del peso alla nascita. Esiste una correlazione significativa tra volume degli arti fetale/neonatale e peso alla nascita, per cui l'ecografia tridimensionale del volume frazionale della coscia in almeno due momenti temporali prima di un'età gestazionale di 28 settimane può essere utile per stabilire una curva di crescita individuale per un particolare feto. Il metodo di Rossavik, che è stato descritto anche per i feti delle gravidanze gemellari,¹⁹³ presenta la limitazione di una stretta dipendenza dalla crescita normale durante il 2° trimestre ed è utile nelle circostanze in cui si verifica un'anomalia di crescita nel 3° trimestre.

Dal momento che questo approccio nella pratica clinica è complesso in quanto richiede tre set di esami ecografici, sono stati sviluppati altri modelli riguardanti le variabili che contribuiscono in notevole misura alla variabilità delle dimensioni del neonato. Questi comprendono il sesso fetale, il peso materno alla prima visita prenatale, l'altezza, il gruppo etnico e il numero di parti.^{187,194} Gardosi et al descrivono la creazione di tabelle di crescita longitudinale prenatale personalizzate basate su questi parametri.¹⁸⁷ Le dimensioni stimate di un feto possono così essere proiettate al termine e stimate per qualsiasi momento della gravidanza. Una deviazione da questo pattern di crescita proiettato può essere identificata con misurazioni biometriche ecografiche seriate. In uno studio retrospettivo di 4179 gravidanze, con percentili corretti, il 28% dei bambini convenzionalmente designati come SGA (<10° percentile) e il 22% di quelli designati come LGA (>90° percentile) rientravano nei limiti normali per la gravidanza.¹⁸⁷ Al contrario, il 24 e il 26% dei bambini identificati rispettivamente come piccoli o grandi con percentili corretti non venivano individuati attraverso la valutazione tradizionale con percentili non corretti. Utilizzando queste tabelle personalizzate, i bambini designati come SGA avevano una morbidità e una mortalità perinatale più elevate rispetto ai bambini con crescita normale e a quelli definiti come SGA con le tradizionali curve di crescita trasversali basate sulla popolazione.^{195,196} Anche se teoricamente valido, l'uso di curve di crescita individualizzate non si è ancora diffuso, in parte per la scarsa evidenza prospettica su larga scala di un miglioramento degli esiti perinatali e di un rapporto costo-beneficio favorevole. Senza dubbio tali dati saranno disponibili in un futuro non troppo lontano. In merito alle IGC permangono diverse domande, che dovranno ricevere una risposta prima che sia possibile l'adozione su larga scala e la sostituzione dei metodi tradizionali.

1. Tutti i feti vanno esaminati in base a curve di crescita individuali o personalizzate?
2. Quanto una deviazione da una curva di crescita individualizzata è importante per un determinato feto?
3. Quando si deve iniziare la sorveglianza con ecografia Doppler?
4. Come bisogna comportarsi nelle gravidanze multiple, specialmente in quelle con tendenza alle cause non UPI di IUGR, per esempio le gravidanze monooriali?
5. È necessario introdurre modifiche della formula di Rossavik specifiche per sesso o etnia al fine di sviluppare una curva di crescita individualizzata più significativa (in altri termini, è necessario integrare i modelli di Gardosi e Rossavik)?

CONCLUSIONI

1. Le stime biometriche dell'età deducono l'età dalle dimensioni e sono quindi meno accurate via via che la gravidanza procede, a causa della variabilità biologica delle dimensioni fetali e degli errori di misurazione associati. Tale aumento della variabilità è relativamente costante (8%) quando espresso come percentuale della stima.
2. Se l'età è nota inequivocabilmente dai dati concezionali, si stabilisce l'età (età mestruale = età concezionale + 14 giorni) e di solito non deve essere cambiata in base alle misurazioni ecografiche.
3. Se la data mestruale è dubbia o non nota, la paziente deve essere sottoposta a datazione biometrica nelle prime fasi della gravidanza. L'accuratezza maggiore si ottiene nel 1° trimestre con la CRL (2 DS = 8% della stima). Tuttavia, se si attende che le dimensioni uterine suggeriscano 18 settimane, l'accuratezza della datazione diminuisce di poco e in compenso si ottengono molte informazioni aggiuntive. Per esempio, se una CRL ottenuta tra le 6 e le 9 settimane di età gestazionale si traduce in un EDD superiore a 5 giorni rispetto a quello desunto dalla datazione concezionale (per es. uso dell'LMP), allora ci si deve basare sull'ecografia per determinare EDD ed età gestazionale. Le successive misurazioni ecografiche divengono un indice di crescita più che dell'età.
4. Oltre il 1° trimestre di gravidanza, le stime dell'età devono basarsi sulla tecnica dei parametri multipli, preferibilmente prima delle 20 settimane. L'associazione ottimale dei parametri si basa su circonferenza cranica e FL. Per esempio, nei casi in cui la datazione ecografica nel 1° trimestre non è disponibile, e se i parametri biometrici misurati prima delle 20 settimane di gestazione forniscono un EDD maggiore di 7 giorni rispetto al valore ottenuto con la datazione concezionale, si deve fare ricorso all'ecografia per stimare EDD ed età gestazionale. Le successive misurazioni ecografiche divengono un indice di crescita più che dell'età.
5. A partire da un certo punto della gravidanza non si può fare affidamento solo sui parametri biometrici per datare la gravidanza. Da quel momento, l'unica informazione affidabile che è possibile ottenere dall'ecografia è il peso fetale e, con uno studio di follow-up, se l'intervallo di crescita è normale. In questo caso, si può utilizzare il tempo di comparsa dei centri di ossificazione epifisaria (oltre ad altri marker di maturazione già trattati) come controllo interno dell'accuratezza della stima biometrica dell'età mestruale.
6. Le sigle SGA e IUGR sono state utilizzate in modo intercambiabile. Anche se lo IUGR è stato definito utilizzando diversi criteri differenti, compresi quelli per la SGA, ora è un termine generalmente riservato alla situazione clinica di un feto che non raggiunge pienamente il proprio potenziale di crescita. Sono stati applicati diversi criteri per comprendere una popolazione fetale particolarmente a rischio di una crescita anormale. Tra quelli usati per lo IUGR, il più comune è un EFW inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale.
7. La risposta fetale all'insufficienza da UPI può essere classificata in adattamenti cardiovascolari precoci e tardivi, rilevanti per la valutazione ecografica dello stato fetale. L'adattamento precoce è caratterizzato da cambiamenti del flusso sanguigno per favorire la distribuzione di nutrienti e ossigeno a organi essenziali, soprattutto il cervello. I cambiamenti tardivi si verificano con l'UPI progressiva e l'aumento della resistenza

placentare con lo sviluppo di oligoidramnios. Lo stadio finale è costituito da disfunzione e dilatazione miocardica globali. A questo punto, la comparsa di acidosi fetale è un segno clinico infausto. L'insufficienza tricuspidale olosistolica e le decelerazioni spontanee della frequenza cardiaca sono segni di morte imminente.

8. Una volta che un feto è stato identificato come a rischio in base a un peso stimato con l'ecografia inferiore al 10° percentile per l'età gestazionale e una volta appurato che l'UPI ne è la principale responsabile, occorre iniziare la sorveglianza fetale. I metodi tradizionali comprendono i test non stressanti, le misure del liquido amniotico e il profilo biofisico. È ormai chiaro che le anomalie rilevate con queste modalità sono relativamente tardive nella comparsa, e che l'acidosi fetale spesso è già presente al momento della valutazione. L'insufficienza placentare può essere individuata in modo non invasivo con l'ecografia Doppler, consentendo l'identificazione di uno stato preacidotico in un feto con IUGR. Questo è essenziale per prevenire gli esiti fetali avversi in quanto, una volta instauratasi l'acidosi, possono rapidamente fare seguito danni fetali permanenti e morte intrauterina.
9. L'ecografia Doppler del sistema arterioso fetale fornisce una valutazione indiretta della resistenza placentare, mentre il sistema venoso fetale consente una valutazione della funzione cardiaca fetale. Con la valutazione sia della circolazione arteriosa fetale sia di quella venosa fetale, come anche delle arterie uterine materne, si può monitorare la progressione dell'UPI e dello IUGR molto prima che si sviluppino oligoidramnios e anomalie della frequenza cardiaca fetale.
10. Le fasi più precoci di patologia placentare possono essere individuate con la presenza dell'incisura diastolica nelle arterie uterine materne tra le 12 e le 14 settimane di gestazione e quando questa persiste oltre le 24 settimane, è altamente suggestiva di anomala resistenza placentare. Con il progressivo peggioramento dell'UPI, il rapporto S/D dell'arteria ombelicale diviene sempre più elevato finché non può più essere calcolato in presenza di AEDV. Una riduzione dell'EDV dell'arteria ombelicale può essere osservata quando sono anormali solo il 30% dei vasi dei villi; con un interessamento del 70% vi può essere completa assenza o anche inversione dell'EDV dell'arteria ombelicale.
11. Negli stadi precoci dell'UPI, i meccanismi adattativi fetali portano a un aumento della gittata ventricolare sinistra e a una riduzione della resistenza cerebrale. Nell'UPI, è aumentato l'EDV dell'arteria cerebrale media, che quindi è caratterizzata da un rapporto S/D inferiore al normale. Si tratta di un fenomeno spesso definito "risparmio cerebrale". Questi cambiamenti precoci del flusso sanguigno fetale, con un elevato rapporto S/D dell'arteria ombelicale e una riduzione del rapporto S/D dell'arteria cerebrale media, si osservano nei feti a rischio di ipossiemia, ma non sono caratteristicamente associati ad acidosi.
12. Quando sono presenti anomalie della forma d'onda dell'arteria ombelicale e il CTG rimane normale, soltanto il 5% dei feti ha ipossiemia/acidemia. Quando sono presenti anomalie sia della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale sia del CTG, il 60% dei feti può avere ipossiemia/acidemia alla PUBS. Pertanto, il momento ideale per il parto del feto con IUGR è prima che vengano osservate anomalie nel tracciato della frequenza cardiaca fetale e quando le uniche anomalie presenti riguardano soltanto la circolazione ombelicale e venosa.
13. Dalla letteratura scientifica emerge che l'ecografia Doppler riduce non soltanto la mortalità ma anche la morbilità in caso di IUGR. Il riscontro di AEDV o REDV caratterizza una gravidanza con un aumento di 80 volte del rischio di mortalità perinatale e, quando l'intervento è tempestivo, è possibile ottenere una riduzione della mortalità pari al 40% circa. L'aggiunta dell'ecografia Doppler consente il trattamento ottimale del feto notevolmente pretermine con ritardo della crescita severo, prima che sopraggiungano danni fetali permanenti o la morte.
14. Macrosomia e LGA hanno definizioni diverse: la sigla LGA descrive il feto con EFW superiore al 90° percentile per l'età gestazionale, mentre il termine "macrosomia" si riferisce a una crescita fetale caratterizzata da un EFW che ha oltrepassato uno specifico peso indipendentemente dall'età gestazionale. L'ACOG stabilisce il criterio di 4000-4500 g per la macrosomia, e cita l'aumento particolarmente acuto di lesioni materne e fetali con pesi fetali superiori a 4500 g.
15. La principale preoccupazione clinica con la macrosomia è il rischio di eventi avversi intorno al parto. Ciò è particolarmente importante dal punto di vista clinico, considerato che la macrosomia interessa il 10% circa di tutti i nati vivi. Gli eventi avversi materni comprendono un aumento del rischio di emorragia post-partum, lacerazioni di sfinteri e retto e un aumento del rischio di parto cesareo, che risulta raddoppiato. I traumi fetali associati a distocia di spalla possono causare una lesione del plesso brachiale (lesione di C5 e C6 – paralisi di Erb-Duchenne), frattura di clavicola, frattura di omero, encefalopatia ipossico-ischemica e morte.
16. La determinazione degli intervalli di crescita richiede almeno due misure distanziate tra loro dei parametri biometrici. Considerato che la crescita è continua e non sporadica, e che la valutazione della crescita è limitata dalle specifiche tecniche dello strumento ecografico utilizzato, l'intervallo raccomandato tra le valutazioni ecografiche della crescita fetale è 3 settimane, in quanto intervalli più brevi aumentano la probabilità di una diagnosi falsamente positiva di crescita anormale.

Bibliografia

1. Hadlock FP: Sonographic estimation of fetal age and weight. *Radiol Clin North Am* 28:39, 1990.
2. Beazley JM, Underhill RA: Fallacy of the fundal height. *BMJ* 4:404, 1970.
3. Alexander GR, de Caunes F, Hulsey TC, et al: Validity of postnatal assessments of gestational age: A comparison of the method of Ballard et al. and early ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 167:891, 1992.
4. Matsumoto S, Nogami Y, Ohkuri S: Statistical studies on menstruation A criticism on the definition of normal menstruation. *J Med Sci* 11:294, 1962.
5. Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ: Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. *Obstet Gynecol* 65:613, 1985.
6. Waldenström U, Axelsson U, Nilsson S: A comparison of the ability of a sonographically measured biparietal diameter and the last menstrual period to predict the spontaneous onset of labor. *Obstet Gynecol* 76:33, 1990.
7. Benson CB, Doubilet PM: Sonographic prediction of gestational age: Accuracy of second- and third-trimester fetal measurements. *AJR Am J Roentgenol* 157:1275, 1991.
8. Benson CB, Doubilet PM: Fetal measurements: Normal and abnormal fetal growth. In Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds): *Obstetric and Fetal Sonography*, 2nd ed. St. Louis, MO, Mosby-Year Book, 1998.

9. Doubilet PM, Greenes RA: Improved prediction of gestational age from fetal head measurements. *AJR Am J Roentgenol* 142:797, 1984.
10. Goldstein RB, Filly RA, Simpson G: Pitfalls in femur length measurements. *J Ultrasound Med* 6:203, 1987.
11. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RL, et al: The effect of head shape on the accuracy of BPD in estimating fetal gestational age. *AJR Am J Roentgenol* 137:83, 1981.
12. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al: Fetal biparietal diameter: Rational choice of plane of section for sonographic measurement. *AJR Am J Roentgenol* 138:871, 1982.
13. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, et al: Fetal femur length as a predictor of menstrual age: Sonographically measured. *AJR Am J Roentgenol* 138:875, 1982.
14. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al: Fetal head circumference: Relation to menstrual age. *AJR Am J Roentgenol* 138:649, 1982.
15. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al: Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *AJR Am J Roentgenol* 139:367, 1982.
16. Hadlock FP, Harrist RB, Deter RL, et al: A prospective evaluation of fetal femur length as a predictor of gestational age. *J Ultrasound Med* 2:111, 1983.
17. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al: A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: Femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol* 141:979, 1983.
18. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, et al: Estimating fetal age: Computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 152:497, 1984.
19. Hadlock FP, Deter RL, Roecker E, et al: Relation of fetal femur length to neonatal crown-heel length. *J Ultrasound Med* 3:1, 1984.
20. Hadlock FP, Harrist RB, Shah Y, et al: The femur length/head circumference relation in obstetric sonography. *J Ultrasound Med* 3:439, 1984.
21. Hadlock FP, Harrist RB, Shah YP, et al: Estimating fetal age using multiple parameters: A prospective evaluation in a racially mixed population. *Am J Obstet Gynecol* 156:955, 1987.
22. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J: How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med* 10:557, 1992.
23. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, et al: Fetal crown-rump length: Reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 182:501, 1992.
24. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J: Fetal body ratios in second trimester: A useful tool for identifying chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 11:81, 1992.
25. Hill LM, Guzick D, Thomas ML, et al: Fetal radius length: A critical evaluation of race as a factor in gestational age assessment. *Am J Obstet Gynecol* 161:193, 1989.
26. Hill LM, Guzick D, Rivello D, et al: The transverse cerebellar diameter cannot be used to assess gestational age in the small for gestational age fetus. *Obstet Gynecol* 75:329, 1990.
27. Hill LM, Guzick D, Hixson J, et al: Composite assessment of gestational age: A comparison of institutionally derived and published regression equations. *Am J Obstet Gynecol* 167:551, 1992.
28. Kurtz AB, Wapner RJ, Kurtz RJ, et al: Analysis of biparietal diameter as an accurate indicator of gestational age. *J Clin Ultrasound* 8:319, 1980.
29. Pedersen JF: Fetal crown-rump length measurement by ultrasound in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89:926, 1982.
30. Ruvalo KA, Filly RA, Callen PW: Evaluation of fetal femur length for prediction of gestation age in a racially mixed obstetric population. *J Ultrasound Med* 6:417, 1987.
31. Reece EA, Scioscia AL, Green J, et al: Embryonic trunk circumference: A new biometric parameter for estimation of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 156:713, 1987.
32. Rose BI, Lamb FJ: Multiple simultaneous predictors of gestational age. An application of Bayes' theorem. *Am J Perinatol* 5:44, 1988.
33. Rossavik IK, Fishburne JI: Conceptional age, menstrual age, and ultrasound age: A second-trimester comparison of pregnancies of known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol* 73:243, 1989.
34. Amersi S, Grimes DA: The case against using ordinal numbers for gestational age. *Obstet Gynecol* 91:623, 1998.
35. Bernaschek G, Rndelstorfer R, Csaicsich P: Vaginal sonography versus serum human chorionic gonadotropin in early detection of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:608, 1988.
36. Nyberg DA, Filly RA, Filho DL, et al: Abnormal pregnancy: Early diagnosis by US and serum chorionic gonadotropin levels. *Radiology* 158:393, 1986.
37. Daya S, Woods S, Ward S, et al: Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning. *Can Med Assoc J* 144:441, 1991.
38. Yeh HC, Rabinowitz JG: Amniotic sac development: Ultrasound features of early pregnancy—the double bleb sign. *Radiology* 167:97, 1988.
39. Selbing A: Gestational age and ultrasonic measurement of gestational sac, crown-rump length and biparietal diameter during first 15 weeks of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61:233, 1982.
40. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, et al: Evaluation of normal gestational sac growth: Appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 77:885, 1991.
41. Warren WB, Timor-Tritsch I, Peisner DB, et al: Dating the early pregnancy by sequential appearance of embryonic structures. *Am J Obstet Gynecol* 161:747, 1989.
42. Hellman LM, Kobayashi M, Fillisti L, et al: Growth and development of the human fetus prior to the twentieth week of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 103:789, 1969.
43. Nyberg DA, Filly RA, Mahony BS, et al: Early gestation: Correlation of HCG levels and sonographic identification. *AJR Am J Roentgenol* 144:951, 1985.
44. de Crespigny LC, Cooper D, McKenna M: Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med* 7:7, 1988.
45. Batzer IR, Weiner S, Corson SL, et al: Landmarks during the first forty-two days of gestation demonstrated by the beta-subunit of human chorionic gonadotropin and ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 146:973, 1983.
46. Sauerbrei E, Cooperberg PL, Poland BJ: Ultrasound demonstration of the normal fetal yolk sac. *J Clin Ultrasound* 8:217, 1980.
47. Moore K. *The Beginning of Development: The First Week*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1982.
48. Nyberg DA, Laing FC, Filly RA, et al: Ultrasonographic differentiation of the gestational sac of early intrauterine pregnancy from the pseudogestational sac of ectopic pregnancy. *Radiology* 146:755, 1983.
49. Yeh HC, Goodman JD, Carr L, et al: Intradecidual sign: A US criterion of early intrauterine pregnancy. *Radiology* 161:463, 1986.
50. Cadkin AV, McAlpin J: The decidual-chorionic sac: A reliable sonographic indicator of intrauterine pregnancy prior to detection of a fetal pole. *J Ultrasound Med* 3:539, 1984.
51. Robinson HP: Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. *BMJ* 4:281, 1973.
52. Robinson HP, Fleming JE: A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 82:702, 1975.
53. Drumm JE, Clinch J, MacKenzie G: The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. *Br Obstet Gynaecol* 83:417, 1976.
54. Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, et al: Estimation of gestational age during the first trimester by real-time measurement of fetal crown-rump length and biparietal diameter. *J Clin Ultrasound* 9:71, 1981.
55. Nelson LH: Comparison of methods for determining crown-rump measurement by real-time ultrasound. *J Clin Ultrasound* 9:67, 1981.
56. MacGregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, et al: Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol* 70:344, 1987.
57. Vollebergh JH, Jongsma HW, van Dongen PW: The accuracy of ultrasonic measurement of fetal crown-rump length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 30:253, 1989.
58. Koornstra G, Wattel E, Exalto N: Crown-rump length measurements revisited. *Eur J Obstet Gynecol* 35:131, 1990.
59. Silva PD, Mahairas G, Schaper AM, et al: Early crown-rump length. A good predictor of gestational age. *J Reprod Med* 35:641, 1990.
60. Evans J: Fetal crown-rump length values in the first trimester based upon ovulation timing using the luteinizing hormone surge. *Br J Obstet Gynaecol* 98:48, 1991.
61. Deter RL, Buster JE, Casson PR, et al: Individual growth patterns in the first trimester: Evidence for difference in embryonic fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:90, 1999.
62. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, et al: Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation: a prospective cross-validation of established dating formulae in *in-vitro* fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26:504, 2006.

63. Kopta MM, May RR, Crane JP: A comparison of the reliability the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 145:562, 1983.
64. Persson PH, Weldner BM: Reliability of ultrasound fetometry estimating gestational age in the second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:481, 1986.
65. Shepard M, Filly RA: A standardized plane for biparietal diameter measurement. *J Ultrasound Med* 1:145, 1982.
66. Simpson GF, Filly RA: Comparison of fetal head circumference measurements using standard and long linear array transducer. *J Diagn Med Sonogr* 4:2, 1988.
67. Mahony BS, Filly RA: High-resolution sonographic assessment of the fetal extremities. *J Ultrasound Med* 3:489, 1984.
68. Abrams SL, Filly RA: Curvature of the fetal femur: A normal sonographic finding. *Radiology* 156:490, 1985.
69. Chinn DH, Filly RA, Callen PW: Ultrasonic evaluation of fetal umbilical and hepatic vascular anatomy. *Radiology* 144:153, 1982.
70. de Crespigny LC, Speirs AL: A new look at biparietal diameter. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 29:26, 1989.
71. Kurtz AB, Needleman L: *Ultrasound Assessment of Fetal Age*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
72. Gray DL, Songster GS, Parvin CA, et al: Cephalic index: A gestational age-dependent biometric parameter. *Obstet Gynecol* 74:600, 1989.
73. Law RG, MacRae KD: Head circumference as an index of fetal age. *J Ultrasound Med* 1:281, 1982.
74. Jeanty P, Rodesch F, Delbeke D, et al: Estimation of gestational age from measurements of fetal long bones. *J Ultrasound Med* 3:75, 1984.
75. Warda AH, Deter RL, Rossavik IK, et al: Fetal femur length: A critical reevaluation of the relationship to menstrual age. *Obstet Gynecol* 67:69, 1985.
76. Ott WJ: Accurate gestational dating. *Obstet Gynecol* 67:311, 1985.
77. Mayden KL, Tortora M, Berkowitz RL, et al: Orbital diameters. A new parameter for prenatal diagnosis and dating. *Am J Obstet Gynecol* 144:289, 1982.
78. Jeanty P, Cantraine F, Cousaert E, et al: The binocular distance. A new way to estimate fetal age. *J Ultrasound Med* 3:241, 1984.
79. Vinkesteijn AS, Mulder PG, Wladimiroff JW: Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:47, 2000.
80. Reece EA, Gabrielli S, Degennaro N, et al: Dating through pregnancy: a measure of growing up. *Obstet Gynecol Surv* 44:544, 1989.
81. ACOG Educational Bulletin #230. Assessment of fetal lung maturity. November 1996.
82. Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC: *Fundamentals of Obstetric and Gynecologic Ultrasound*. Stamford, CT, Appleton and Lange, 1994.
83. Goldstein I, Lockwood C, Balanger K et al. Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 158:127, 1988.
84. Chinn DH, Bolding DB, Callen PW, et al: Ultrasonographic identification of fetal lower extremity epiphyseal ossification centers. *Radiology* 147:815, 1983.
85. Mahony B, Callen P, Filly RA: The distal femoral epiphyseal ossification centers in the assessment of third trimester menstrual age: Sonographic identification and measurement. *Radiology* 155:201, 1984.
86. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC: The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 133:915, 1979.
87. Grannum PA, Hobbins JC: The placenta. *Radiol Clin North Am* 20:353, 1982.
88. Kazzi GM, Gross TL, Rosen MG, et al: The relationship of placental grade, fetal lung maturity, and neonatal outcome in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 148:54, 1984.
89. Goldstein I, Lockwood C, Hobbins JC: Ultrasound assessment of fetal intestinal development in the evaluation of gestational age. *Obstet Gynecol* 70:682, 1987.
90. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, et al: An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 142:47, 1982.
91. Hadlock FP, Harrist RB, Fearnough TC, et al: Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology* 154:503, 1985.
92. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, et al: Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 151:333, 1985.
93. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, et al: Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 37:403, 1967.
94. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH: A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 126:555, 1976.
95. Alexander GR, Himes JH, Kaufmann RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 87:163, 1996.
96. Perrucha RA, Platt LD: Relationship of placental grade to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 144:733, 1982.
97. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, et al: The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: An adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 70:353, 1987.
98. Zilanti M, Fernandez S: Correlation of ultrasonic images of fetal intestine with gestational age and fetal maturity. *Obstet Gynecol* 62:569, 1982.
99. Yarkoni S, Schmidt W, Jeanty P, et al: Clavicular measurement: A new biometric parameter for fetal evaluation. *J Ultrasound Med* 4:467, 1985.
100. Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, et al: Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 156:350, 1987.
101. Hohler CW, Quetel TA: Comparison of ultrasound femur length and biparietal diameter in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 141:759, 1981.
102. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 71:159, 1967.
103. Baschat AA: Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 59(8):617, 2004.
104. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, et al: Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 185:834, 2001.
105. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, et al: Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 190:1347, 2004.
106. Kiserud T: The ductus venosus. *Semin Perinatol* 25:11, 2001.
107. Rizzo G, Capponi A, Chaoui R, et al: Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:87, 1996.
108. Griffin D, Bilardo K, Masini L, et al: Doppler blood flow waveforms in the descending thoracic aorta of the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 91:997, 1984.
109. Akalin-Sel T, Nicolaides KH, Peacock J, et al: Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 84:439, 1994.
110. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 93:471, 1986.
111. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, et al: Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 21:861, 1995.
112. Reed KL, Anderson CF, Shenker L: Changes in intracardiac Doppler flow velocities in fetuses with absent umbilical artery diastolic flow. *Am J Obstet Gynecol* 157:774, 1987.
113. Al Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, et al: Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 96:697, 1987.
114. Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J: Retrograde net blood flow in the aortic isthmus in relation to human fetal arterial and venous circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:147, 2002.
115. Rizzo G, Arduini D: Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 165:876, 1991.
116. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, et al: Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5:247, 1995.
117. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, et al: Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:262, 1996.
118. Hecher K, Campbell S, Doyle P, et al: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 91:129, 1995.

119. Rizzo G, Capponi A, Pietropolli A, et al: Fetal cardiac and extra-cardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 4:139, 1994.
120. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 182:198, 2000.
121. Doctor BA, O'riordan MA, Kirchner HL, et al: Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 185:652, 2001.
122. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, et al: Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 86:707, 1990.
123. Hakanson DO, Oh W: Hyperviscosity in the small-for-gestational age infant. *Biol Neonate* 37:109, 1980.
124. Ferguson AC: Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 93:52, 1978.
125. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624, 1982.
126. Wennergren M, Wennergren G, Vilbergsson G: Obstetric characteristics and neonatal performance in a four-year small for gestational age population. *Obstet Gynecol* 72:615, 1988.
127. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M: Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol* 87:169, 1996.
128. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, et al: Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 105:162, 1998.
129. Karlberg J, Albertsson-Wikland K: Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 38:733, 1995.
130. Paz I, Seidman DS, Danon YL, et al: Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child* 147:337, 1993.
131. Yanney M, Marlow M: Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Neonatol* 9:411, 2004.
132. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, et al: Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 98:1167, 1996.
133. O'Keefe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, et al: Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 112:301, 2003.
134. Barker DJP: Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 80:305, 1999.
135. Barker DJP: Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311:171, 1995.
136. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, et al: The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 306:422, 1993.
137. Sallout B, Walker M: The fetal origin of adult diseases. *J Obstet Gynaecol* 23:555, 2003.
138. Weiner CP: The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 162:1198, 1990.
139. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S: Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 162:115, 1990.
140. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 101:679, 1994.
141. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, et al: Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 104:674, 1997.
142. Bower S, Bozzo M, Ferrazzi E, et al: Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 185:834, 2001.
143. Griffin D, Cohen-Overbeek T, Campbell S: Fetal and utero-placental blood flow. *Clin Obstet Gynaecol* 10:565, 1983.
144. Bower S, Bewley S, Campbell S: Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 82:78, 1993.
145. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, et al: Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group: Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:441, 2001.
146. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 92:31, 1985.
147. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, et al: Effect of placental embolization on the umbilical artery velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 161:1055, 1989.
148. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA: Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 93:471, 1986.
149. Akalin-Sel T, Nicolaides KH, Peacock J, et al: Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 84:439, 1994.
150. Arbeille P, Maulik D, Fignon A, et al: Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 21:861, 1995.
151. Baschat AA: Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:1, 2003.
152. Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 173:10, 1995.
153. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, et al: The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 102:963, 1995.
154. Thornton JG, Lilford RJ: Do we need randomized trials of antenatal tests of fetal well being? *Br J Obstet Gynaecol* 100:197, 1993.
155. Alfirevic Z, Neilson JP: Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 172:1379, 1995.
156. Divon MY: Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 174:10, 1996.
157. Giles W, Bisits A: Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy: information from six randomised trials. *Fetal Diagn Ther* 8:247, 1993.
158. Romero R, Kalache KD, Kadar N: Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography on the biophysical profile? Opinion in *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:118, 2002.
159. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, et al: Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 20:389, 1999.
160. Fetal Macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 22, November 2000.
161. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, et al: Births: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 48:1, 2000.
162. Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, et al: The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? *Am J Obstet Gynecol* 176:656, 1997.
163. Bérard J, Dufour P, Vinatier D, et al: Fetal macrosomia : risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 77:51, 1998.
164. Shoulder Dystocia. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 40, November 2002.
165. Boyd ME, Usher RH, McLean FH: Fetal macrosomia prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 61:715, 1983.
166. Chauhan SP, Cowan BD, Magann EF, et al: Intrapartum detection of a macrosomic fetus: clinical versus 8 sonographic models. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 35:267, 1995.
167. Johnstone FD, Prescott RJ, Steel JM, et al: Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 103:747, 1996.
168. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, et al: Limitations of clinical and sonographic estimates of birth weight: experience with 1034 parturients. *Obstet Gynecol* 91:72, 1998.

169. Chauhan SP, Sullivan CA, Lutton TD, et al: Parous patients' estimate of birth weight in postterm pregnancy. *J Perinatol* 15:192, 1995.
170. Smith GC, Smith MF, McNay MB, et al: The relation between fetal abdominal circumference and birth weight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 104:181, 1997.
171. O'Reilly-Green CP, Divon MY: Receiver operating characteristic curves of sonographic estimated fetal weight for prediction of macrosomia in prolonged pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9:403, 1997.
172. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R: Diabetic macrosomia: accuracy of third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 67:828, 1986.
173. Chervenak JL, Divon MY, Hirsch J, et al: macrosomia in the postdate pregnancy: is routine ultrasoundographic screening indicated? *Am J Obstet Gynecol* 161:753, 1989.
174. Pollack RN, Hauer-Pollack G, Divon MY: Macrosomia in postdates pregnancies: the accuracy of routine ultrasonographic screening. *Am J Obstet Gynecol* 167:7, 1992.
175. Sandmire HF: Whither ultrasonic prediction of fetal macrosomia? *Obstet Gynecol* 82:860, 1993.
176. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr: Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol* 159:1118, 1988.
177. McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP: Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet Gynecol* 85:565, 1995.
178. Benson CB, Coughlin BF, Doubilet PM: Amniotic fluid volume in large-for-gestational-age fetuses of nondiabetic mothers. *J Ultrasound Med* 10:149, 1991.
179. Uvena-Celebrezze J, Catalano PM: The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 43:127, 2000.
180. Cohen B, Penning S, Major C, et al: Sonographic prediction of shoulder dystocia in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 88:10, 1996.
181. Elliott JP, Garite TJ, Freeman RK, et al: Ultrasonic prediction of fetal macrosomia in diabetic patients. *Obstet Gynecol* 60:159, 1982.
182. Winn HN, Holcomb W, Shumway JB, et al: The neonatal bisacromial diameter: a prenatal sonographic evaluation. *J Perinat Med* 25:484, 1997.
183. Mongelli M, Sverker EK, Tambyrajia R: Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 92:908, 1998.
184. Bobrow CS, Soothill P: Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet* 353:1460, 1999.
185. Eik-Nes SH, Grottnum P, Persson PH, Marsal K: Prediction of fetal growth by ultrasound biometry. I. Methodology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61:53, 1982.
186. Rossavik IK, Deter RL: Mathematical modeling of fetal growth: I. Basic principles. *J Clin Ultrasound* 12:529, 1984.
187. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts. *Lancet* 339:283, 1992.
188. Rossavik IR, Harrist RB, et al: Mathematical modeling of fetal growth: Development of individual growth curve standards. *Obstet Gynecol* 68:151, 1986.
189. Simon NV, Deter RL, Shearer DM, et al: Prediction of normal fetal growth by the Rossavik growth model using two scans before 27 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 17:237, 1989.
190. Deter RL, Rossavik IR, Harrist RB: Development of individualized growth curve standards for estimated fetal weight: I. Weight estimation procedure. *J Clin Ultrasound* 16:215, 1988.
191. Deter RL, Rossavik IR, Carpenter RJ: Development of individualized growth curve standards for estimated fetal weight: II. Weight prediction during the third trimester and at birth. *J Clin Ultrasound* 17:83, 1989.
192. Lee W, Deter RL, McNie B, et al: Individualized growth curve assessment of fetal soft tissue using fractional thigh volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24:767, 2004.
193. Deter RL, Bishong X, Milner LL: Prenatal prediction of neonatal growth status in twins using individualized growth assessment. *J Clin Ultrasound* 24:53, 1996.
194. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, et al: Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 105:524, 1998.
195. Clausson B, Gardosi J, Francis A, et al: Perinatal outcome in SGA births defined by customized versus population based birthweight standards. *Br J Obstet Gynaecol* 108:830, 2001.
196. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, et al: Application of a customized birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 105:531, 1998.