

## Flussimetria Doppler: relazione con l'outcome neurologico fetale

A. D'ETTORE, A.E. PARETO, G. CHIACCHIO, R. FUSCO, M.T. IANNICELLI, C. SERINO,  
G. DE LUCA, A. COZZOLINO, F. TREZZA, A. TOLINO

**RIASSUNTO:** Flussimetria Doppler: relazione con l'outcome neurologico fetale.

A. D'ETTORE, A.E. PARETO, G. CHIACCHIO, R. FUSCO, M.T. IANNICELLI, C. SERINO, G. DE LUCA, A. COZZOLINO, F. TREZZA, A. TOLINO

*Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) se non diagnosticato correttamente e tempestivamente è responsabile di una significativa mortalità e morbilità perinatale. Riconosce molteplici cause, sia materne che fetali; tra i meccanismi è implicato il danno vascolare placentare con alterazioni del flusso, trombosi vascolare, perdita della reattività alle sostanze vasoattive nel circolo ombelico-placentare. Poiché i segni precoci della compromissione fetale si hanno per una riduzione dell'apporto di sostanze nutritive e di ossigeno che determinano variazioni dell'emodinamica placentare, la flussimetria Doppler assume un ruolo fondamentale nella valutazione dello stato di funzionalità placentare e del suo deterioramento attraverso lo studio della circolazione nell'arteria ombelicale e cerebrale media. Nei feti IUGR le alterazioni della circolazione utero-placentare gravi comprendono la riduzione della velocità di flusso telediastolico, l'assenza completa di flusso (ADEV) con comparsa sovente del Brain Sparing Effect (BSE), cioè un aumento del flusso diastolico cerebrale compensatorio, la comparsa di flusso telediastolico invertito (ARED-flow). Lo scopo del nostro studio è stato di valutare in pazienti con gestosi ipertensiva in associazione a IUGR l'impiego della flussimetria Doppler dell'arteria ombelicale e cerebrale media come indice precoce di sofferenza ipossica fetale e la presenza di complicanze neurologiche associate, evidenziate all'espletamento del parto. I risultati ottenuti hanno dimostrato che la persistenza di una risposta adattativa del tipo BSE consente una condotta di attesa per attuare le terapie preventive della prematurità/imaturità, mentre la perdita del BSE è stata seguita da un outcome neonatale sfavorevole ed è verosimile che la posticipazione del parto si sarebbe risolta in un aggravamento della prognosi.*

**SUMMARY:** Doppler flowmetry: relationship with fetal neurological outcome.

A. D'ETTORE, A.E. PARETO, G. CHIACCHIO, R. FUSCO, M.T. IANNICELLI, C. SERINO, G. DE LUCA, A. COZZOLINO, F. TREZZA, A. TOLINO

*Intrauterine growth retardation (IUGR) is responsible for a significant perinatal mortality and morbidity if it is not diagnosed correctly and promptly. It recognizes multiple causes both maternal and fetal; one of mechanisms involved is the vascular damage with altered placental flow, vascular thrombosis, loss of reactivity to vasoactive substances in the navel-placental circulation. Since the early signs of fetal compromise are a reduced intake of nutrients and oxygen that determine changes in placental hemodynamics, Doppler flowmetry has a fundamental role in the evaluation of the placental function and its deterioration through the circulation study in the umbilical and middle cerebral arteries. In IUGR fetuses serious alterations in the uteroplacental circulation include reduction of diastolic flow velocity, the complete absence of flow (ADEV) often with the appearance of brain sparing effect (BSE) that is a compensatory increase in cerebral diastolic flow, the reversed end diastolic flow (ARED-flow). The aim of our study was to assess in patients with hypertensive gestosis in association with IUGR the use of Doppler flowmetry of the umbilical and middle cerebral arteries as an early index of hypoxic fetal distress and the presence of neurological complications associated detectable at childbirth. The results obtained showed that the persistence of an adaptive response like BSE allows a behavior of waiting to implement the preventive therapy for prematurity / immaturity, while losing the BSE was followed by an adverse neonatal outcome and it is plausible that the postponement of childbirth would be solved in a worsening of prognosis.*

**KEY WORDS:** Ritardo di crescita intrauterino - Flussimetria Doppler - Ipossia fetale - Outcome neurologico fetale.  
Intrauterine growth retardation - Doppler flowmetry - Fetal hypoxia - Fetal neurological outcome.

## Introduzione

Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) ha un'incidenza del 15% ed è responsabile di una significativa mortalità e morbilità perinatale se non diagnosticato correttamente e precocemente.

Università degli Studi di Napoli "Federico II"  
Dipartimento Clinico di Emergenza Ostetrica e Ginecologica  
e Medicina della Riproduzione, Urologia  
(Direttore: A. Tolino)

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

L'IUGR riconosce molteplici cause, sia materne che fetali, alcune riconoscibili precocemente in epoca prenatale, altre solo in epoca post-natale. Tra i vari meccanismi responsabili del rallentamento della velocità di crescita fino all'arresto vi è senza dubbio il danno vascolare placentare. Alterazioni del flusso, trombosi vascolare e perdita della refrattarietà alle sostanze vasoattive da parte del circolo ombelico-placentare sono i fenomeni emodinamici meglio conosciuti. Tale danno vascolare spiegherebbe anche la comparsa della sindrome gestosica che spesso si accompagna a IUGR.

Dal momento che i più precoci segni della compromissione fetale si hanno per una riduzione dell'apporto di sostanze nutritive e di ossigeno che determinano variazioni nell'emodinamica fetale, la flussimetria Doppler gioca un ruolo fondamentale nella valutazione dello stato di funzionalità placentare e del relativo rischio in caso di deterioramento della sua funzione. Il monitoraggio Doppler flussimetrico è validato da numerosi studi randomizzati e, nella pratica clinica, permette di valutare *in vivo* l'emodinamica dell'unità materno-fetale determinando l'acquisizione di un numero considerevole di informazioni utili per un corretto *management* clinico ed una riduzione del 29% della mortalità perinatale; lo scopo è quello di identificare in modo non invasivo le deviazioni dai normali adattamenti emodinamici nei distretti materno-fetali, attraverso lo studio del flusso dell'arteria ombelicale e cerebrale media. Nei feti IUGR le alterazioni della circolazione utero-placentare gravi vanno dalla riduzione della velocità di flusso telediastolico, all'assenza completa di flusso (ADEV), fino alla comparsa del flusso telediastolico invertito (ARED-flow).

La condizione di assenza di flusso in fase telediastolica nell'arteria ombelicale è una condizione patologica che può persistere per un lungo periodo di tempo durante il quale si crea una sorta di equilibrio emodinamico. Molti feti in cui è presente ADEV presentano un'alterazione della normale circolazione cerebrale. In particolare, si osserva un aumento del flusso diastolico cerebrale, fenomeno definito *Brain Sparing Effect* (BSE). Si definisce così un meccanismo di compenso per il quale l'ossigenazione degli organi vitali del feto viene preservata mediante un aumento del flusso sanguigno nei distretti nobili. In particolare sono state definite le modificazioni della flussimetria Doppler che caratterizzano gli stati di scompenso terminale nelle ultime ore o negli ultimi giorni che precedono la morte del feto.

Una crescita del rapporto tra arteria ombelicale e arteria cerebrale media, con l'aumento dell'indice di pulsatilità in arteria ombelicale e riduzione in arteria cerebrale media, in particolar modo in quei feti in cui è presente un ritardo di crescita (IUGR) documentato

ecograficamente, si associa ad un elevato rischio di danno cerebrale così come di ischemia e di emorragia cerebrale, causando in tal modo lesioni neurologiche talora irreversibili. Tuttavia è da considerare che una vasodilatazione cerebrale che segue ad un insulto iposico, e cioè una risposta *brain sparing*, mira di per sé a compensare per quanto possibile una ipossia cerebrale, e dunque non va necessariamente ritenuta un segno di danno cerebrale già avvenuto.

All'adattamento del feto o *brain sparing* segue lo scompenso caratterizzato da un flusso diastolico assente od invertito (*reverse flow*), aumento dell'onda "reverse" in vena cava inferiore, pulsazione della vena ombelicale cui corrispondono decelerazioni tardive al tracciato cardiocografico (CTG), ovvero sofferenza fetale.

L'ecografia e la valutazione clinica sono in grado di evidenziare questi fenomeni solo quando il difetto di crescita si è già instaurato e quindi evidenziano gli effetti del processo morboso, limitando le possibilità di trattamento. Ecco giustificato l'interesse per la flussimetria che è in grado di individuare, molto più precocemente di altre metodiche, le alterazioni emodinamiche. Gli indici flussimetrici alterati in gravide con ipertensione gestazionale e ritardo di crescita intrauterino (IUGR) fanno del Doppler una metodica di *screening* nel *management* ostetrico.

In considerazione di quanto è stato esposto fino a questo punto è possibile, nell'inquadramento clinico dell'ipossia fetale, distinguere tre fasi.

Nella **prima fase** l'aumento delle resistenze placentari comporta un aumento della pressione sistemica fetale con distribuzione e centralizzazione di compenso del circolo. In questo periodo la crescita del feto è rallentata, ma le funzioni vitali non sono compromesse per un meccanismo di compenso emodinamico. Nella **fase intermedia** si determina un sovraccarico del cuore con accentuazione dell'ipossia, inizialmente di tipo transitorio ed intermittente. Interviene allora un aumento del flusso distrettuale cerebrale (*brain sparing*).

Seguono, negli **stadi terminali**, la perdita della capacità di autoregolazione del circolo cerebrale e la comparsa di segni di scompenso cardiaco: il feto è in imminente pericolo di vita.

## Materiali e metodi

Abbiamo studiato, dal giugno 2007 al luglio 2010, 46 pazienti gravide afferite al nostro ambulatorio e che avevano sviluppato nel corso della gravidanza gestosi ipertensiva in associazione a ritardo di crescita intrauterino.

I criteri di inclusione utilizzati sono stati: epoca gestazionale compresa tra 29 e 32 settimane, età materna compresa tra 22 e 38 anni, buon controllo farma-

cologico della pressione arteriosa, parametri biometrici addominali inferiori al 10° percentile per le curve di crescita fetale secondo Campbell, aumento delle resistenze in arteria ombelicale, con indici di pulsatilità superiori a 2 DS.

Tutte le pazienti incluse nello studio sono state sottoposte ad esame cardiocografico fetale quotidiano per la valutazione del benessere fetale, ad esame ecografico per la valutazione dell'accrescimento fetale e del liquido amniotico ed esame Doppler flussimetrico dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media. La valutazione della crescita fetale veniva eseguita ogni 7-10 giorni. La valutazione ecografia velocimetrica fetale veniva, invece, eseguita ogni due giorni.

Sono stati monitorati i parametri clinici, ecografici ed ematochimici delle pazienti.

A tutte le pazienti inoltre veniva somministrato consenso informato in cui si sottolineava la condotta di attesa, dati i rischi fetali legati ad una nascita pretermine e prematura, e di un eventuale espletamento del parto in caso di peggioramento delle condizioni fetali.

Nell'ambito delle 46 pazienti con ritardo di crescita intrauterino (IUGR) abbiamo selezionato 20 casi in cui la valutazione Doppler flussimetrica aveva messo in evidenza la presenza di *reverse flow* in arteria ombelicale. Tutte le pazienti sono state sottoposte a profilassi di Liggins secondo protocollo.

Ai fini del *timing* del parto sono stati presi in considerazione l'arresto di crescita superiore ai 15 giorni, le variazioni Doppler flussimetriche dell'arteria ombelicale e dell'arteria cerebrale media, le alterazioni cardiocografiche e la presenza di oligoanidramnios.

Tutti i casi selezionati sono stati monitorati ed entro 7 giorni, come descritto in letteratura, dalla comparsa del *reverse flow* in arteria ombelicale, in presenza o assenza di peggioramento dei parametri biofisici fetali, si è provveduto all'espletamento del parto.

## Risultati e conclusioni

Per quanto riguarda la valutazione Doppler flussimetrica dell'arteria cerebrale media, abbiamo osservato che in 11 casi su 20 (gruppo 1) era presente riduzione delle resistenze in arteria cerebrale media; i rimanenti 26 casi (gruppo 2) invece presentavano perdita della risposta adattativa cerebrale con aumento delle resistenze. Nell'ambito del gruppo 1, 2 neonati hanno successivamente manifestato complicanze cerebrali. Nel gruppo 2, 5 neonati erano affetti da complicanze cerebrali, di cui 2 casi di emorragia intraventricolare e 3 casi di leucomalacia periventricolare.

Dalle premesse di ordine fisiopatologico fino ad ora espresse emerge che l'ostetricia si è arricchita, con l'introduzione della flussimetria Doppler dei distretti

vascolari uterini e fetali, di uno strumento di grande rilievo prognostico. Tuttavia il suo impiego clinico resta ancora controverso, soprattutto riguardo al *timing* del parto nei casi patologici.

A nostro avviso la controversia principale si fonda sulla opinione che i danni fetali conseguenti alla prematurità siano più temibili di quelli conseguenti all'ipossia. Questa opinione, sulla quale siamo in totale disaccordo, fa sì che in molti Centri, anche di buon livello, i feti ipossici con IUGR vengano mantenuti all'interno dell'ambiente uterino con la finalità di favorire la maturazione, mentre in realtà l'unico risultato che si ottiene è un aggravamento dell'ipossia e quindi della prognosi *quoad vitam e quoad valetudinem*.

A sostegno di questa interpretazione valgono i risultati conseguiti in termini di sopravvivenza e di morbosità perinatale ottenuti presso il nostro reparto nel corso degli anni, mediante l'applicazione del criterio di favorire la nascita del feto invece di perseguire il raggiungimento di una maggiore maturità, nei casi a rischio elevato.

Diversi sono gli studi in letteratura che prendono in considerazione lo studio del flusso in vari distretti fetali ed i suoi cambiamenti nelle gravidanze ritenute ad alto rischio, ma nessuno di questi studi fornisce indicazioni in merito al *timing* per l'espletamento del parto in relazione a tali cambiamenti al fine di ridurre la morbilità neonatale piuttosto che la mortalità. Posticipare il parto dopo la comparsa delle alterazioni Doppler flussimetriche cerebrali descritte potrebbe determinare una ipossia più prolungata con i conseguenti danni cerebrali ma anticipare la nascita potrebbe significare aumentare il rischio di patologia cerebrale tipica dei pretermine.

La persistenza di una risposta adattativa del tipo BSE consente di attuare una condotta di attesa per mettere in atto le possibili terapie per la prevenzione della prematurità/imaturità, responsabili poi del danno neurologico permanente e/o della morte intrauterina del feto. In quest'ottica la flussimetria Doppler cerebrale acquista un ruolo ben più ampio nella valutazione dei feti a rischio di insulto ipossico ischemico consentendo l'attuazione di interventi terapeutici più idonei e risolutivi.

Nel nostro studio la perdita del BSE è stata seguita da un *outcome* neonatale sfavorevole. È per converso verosimile che il tentativo di procrastinare il parto si sarebbe risolto in un aggravamento dell'ipossia e quindi della prognosi.

Una ulteriore osservazione ci sembra opportuna riguardo al valore clinico della flussimetria; difatti essa dimostra, sia pure in assenza di alterazioni cardiocografiche e di gestosi, che se patologica è indicativa di una compromissione ipossica fetale che rende necessaria assistenza respiratoria postnatale in un'alta percentuale di casi.

## **Bibliografia**

1. Ferrazzi E et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19,2:140-46.
2. Battaglia C, Artini PG, Galli PA et al. Absent or reversed end diastolic flow in umbilical artery and severe intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Scand* 1993;72:167-171.
3. Di Renzo GC et al. The role of Doppler technology in the evaluation of fetal hypoxia. *Early Human Develop* 1992;29,259-267.
4. Hartung J et al. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:566-72.
5. Giorlandino S, Vizzone A. *Flussimetria ostetrica materna fetale*. CIC ed. internazionali 1993.
6. Ianniello B, Gambardella V, D'Ettore A, Battista L, De Falco C, Scaldarella LO, Vitelli A, Tolino A. Diagnosi e management del ritardo di crescita intrauterino (IUGR). *Rivista Italiana di Med Perin*. Vol 6-n. 1 gen 2004:15-18.
7. Nielson JP, Alfirevic Z. *Doppler Ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies*. In the Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update software, 2002.
8. Scherjon SA, Smolders De Haas H, Kok JH, Sondervan Ha. The brain sparing effect antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Ob Gyn* 1993; pag 169-175.