

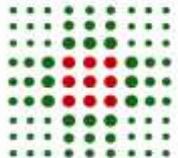
Mortalità perinatale in Emilia-Romagna

Report quinquennale del progetto di sorveglianza

IL PROTOCOLLO DIAGNOSTICO ASSISTENZIALE

Francesca Monari

Gaia Po, Cristina Salerno, Fabio Facchinetti



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Indagini da eseguire sempre prima dell'induzione del travaglio

▪ gruppo sanguigno, fattore Rh, test di Coombs	<i>se esito non noto in gravidanza</i>
▪ emocromo e piastrine, emoglobina glicosilata, TSH reflex	
▪ prelievo per emorragia feto materna (count cell fetal kit test in CITOFLUORIMETRIA).	
▪ check coagulazione	
▪ tampone vagino-rettale per la ricerca di GBS	<i>se non noto</i>
▪ sierologia per	
▪ Parvovirus B19, Citomegalovirus Enterovirus	
▪ HIV, Sifilide, Toxoplasma gondii	<i>se non effettuati correttamente in gravidanza</i>

Indagini da eseguire dopo il parto

▪ biopsie placenta <i>(campione da 1 cm. x 1 cm.)</i>	▪ in contenitore da urina sterile	<i>da inviare in microbiologia per ricerca: batteri aerobi, anaerobi e lieviti</i>
	▪ in contenitore con liquido rosa di coltura	<i>da inviare in citogenetica per l'indagine citogenetica in assenza di cariotipo fetale</i>
	▪ in contenitore da urina sterile	<i>per eventuale stoccaggio, da conservare in freezer a -80 °C (se presente in clinica)</i>
▪ placenta e cordone		<i>inviare in anatomia patologica per esame istopatologico</i>
▪ puntura intracardiaca	▪ 1 ml in 2 flaconi pediatrici per emocoltura	<i>da inviare in microbiologia per ricerca: batteri aerobi, anaerobi e lieviti</i>
	▪ se rimane sangue 1 ml in provetta con EDTA	<i>per eventuale gruppo sanguigno e test di coombs</i>
	▪ se rimane sangue 3 ml in provetta sterile con eparina	<i>da inviare in citogenetica in assenza di cariotipo fetale</i>
▪ tamponi nato morto	▪ 2 Tamponi oro-faringei	<i>1 tampone per la ricerca di batteri aerobi e lieviti 1 tampone per la ricerca di micoplasmi genitali</i>
▪ biopsia su fascia lata (se non si ha altro materiale per citogenetica)		<i>contenitore da urina sterile da inviare in citogenetica</i>
▪ neonato	▪ esame obiettivo	<i>invio della salma in anatomia patologica per eseguire l'autopsia</i>
▪ fotografie		<i>anatomiche (neonatologo) e di memoria (ostetrica per creazione memory box)</i>
▪ Rx scheletro		<i>da eseguire eventualmente nei feti con sospetti dismorfismi o quadri sindromici, a discrezione del neonatologo</i>

A distanza di 8-12 settimane dal parto

▪ Screening trombofilico: - Proteine C e S, - Mutazioni Fattore II e Fattore V Leiden, - Trombofilia Acquisita (LAC e ACA da ripetere dopo 6 sett. se positivo)	<i>se associata a disordini placentari o vascolari (IUGR, distacco placenta, preeclampsia, ipertensione gestazionale severa) o storia familiare per trombosi</i>
▪ Hb glicata e TSH reflex	
▪ test di tolleranza al glucosio (OGTT 75 gr)	<i>se diagnosi o sospetto di diabete gestazionale</i>

1. INDAGINI DA ESEGUIRE al MOMENTO DEL RICOVERO

Medico ginecologo di guardia in Accettazione:

A. FIRMA DELL'INFORMATIVA ALLE INDAGINI DEL PROTOCOLLO REGIONALE

INFORMATIVA ALLA COPPIA	
-------------------------	--

INDAGINI DIAGNOSTICHE IN CASO DI NATIMORTALITA'

Io sottoscritta _____ nata a _____ il _____ dichiaro di aver ricevuto dal dottor _____ in data _____ spiegazioni esaurienti in merito all'esecuzione di indagini diagnostiche sul mio bambino per comprendere la causa di morte.

A seguito di quanto appreso, dichiaro:

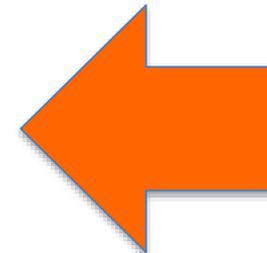
- Di essere stata informata sulle indagini che verranno eseguite:
 - Autopsia
 - Esame istologico della placenta
 - Esami microbiologici su diversi tessuti e materiali (sangue, liquido amniotico, placenta...)
 - Esami genetici su diversi tessuti e materiali (sangue, placenta, cute...) _ previo specifico consenso allegato _
 - Esami sierologici materni per la diagnosi di infezioni o per la diagnosi di emorragia fetale materna
 - Eventuali altri esami strumentali e di laboratorio necessari secondo il Protocollo della Regione Emilia-Romagna
- Che l'esito di tali indagini mi verrà consegnato e discusso con lo scopo di comprendere la causa della morte del mio bambino e prevenire se possibile la ricorrenza di tale evento.
- Che mi è stato possibile fare tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto in merito risposte soddisfacenti.
- Di essere al corrente che sono state eseguite foto al mio bambino sia a scopo diagnostico che a scopo di memoria, che verranno conservate secondo le normative di privacy e che potrò ritirarle in futuro quando vorrò.
- Di essere stata informata e di acconsentire che i miei dati vengano messi a disposizione delle Autorità Sanitarie della Regione Emilia-Romagna qualora venissero richiesti; di essere stata altresì informata che i miei dati anonimizzati potranno essere oggetto di comunicazione a congressi e pubblicazioni scientifiche, ma che in ogni caso la mia identità sarà protetta da riservatezza (i dati cioè saranno utilizzati sempre in forma ANONIMA e AGGREGATA).
- Di acconsentire Non acconsentire
- Che questo modulo di consenso sarà conservato nella mia cartella clinica.

Nome e Cognome della paziente
Data

Firma della Paziente.....

Nome e Cognome del Medico.....
Data.....

Firma del Medico.....



1. INDAGINI DA ESEGUIRE al MOMENTO DEL RICOVERO

Medico ginecologo di guardia in Accettazione:

B. 1 TAMPONE VAGINO-RETTALE (per ricerca di *Streptococcus Agalatae*).
(Conservare in frigorifero (T: -2°C-8°C))



C. PRELIEVO EMATICO PER:

- **Emocromo, coagulazione, Hb glicosilata, TSH reflex** (Conservare a temperatura ambiente).
- **SIEROLOGIA: Parvovirus B19, Citomegalovirus e Enterovirus** (Conservare a temperatura ambiente);
- **Gruppo sanguigno, fattore Rh, test di Coombs** (se esito non noto in gravidanza) (Conservare a temperatura ambiente);
- Se non effettuati in gravidanza **HIV, Sifilide, Toxoplasma gondii** (Conservare a temperatura ambiente);
- **Prelievo materno x indagine sull' Emorragia feto-materna** (da inviare al Laboratorio con Citofluorimetro con *FetalCell Count Kit test* in citofluorimetria) (Conservare a temperatura ambiente).



D. INTESTARE LA CARTELLA DEL NATO MORTO e iniziare la compilazione (... ultimi movimenti fetali)



Accoglienza alla coppia in reparto

Gestione della paziente con morte fetale

- Presenza di personale con formazione specifica
- Comunicazione della diagnosi in ambienti idonei, riservati
- Discutere i tempi per l'espletamento del parto e lasciare tempo alla coppia di elaborare il lutto (6-24 ore)
- Discutere le modalità del parto in funzione della salute riproduttiva della paziente
- Espletamento del parto (solitamente tramite l'induzione al travaglio di parto garantendo l'analgesia)
- Assicurare una degenza in ambiente riservato, lontano se possibile da neonati vivi, più breve possibile, ma compatibile con le esigenze psicofisiche della paziente

Mediatrice culturale

- Assicurare l'assistenza da parte dello psicologo sia durante la degenza che dopo la dimissione, se gradita dalla coppia, e segnalare l'esistenza di associazioni di auto-aiuto

vaginale e quindi l'induzione farmacologica al travaglio. Alcune donne possono richiedere il taglio cesareo ed è allora opportuno spiegare approfonditamente i rischi del taglio cesareo rispetto al parto vaginale⁹ soprattutto in relazione ai maggiori rischi per le gravidanze successive (placenta accreta, rottura d'utero, deiscenza della sutura) dal momento che la maggior parte delle donne che sperimentano una morte fetale desidererà avere altre gravidanze. La richiesta di taglio cesareo è più da considerarsi come legata all'emozione e al rifiuto di qualsiasi «dolore» relativo all'attuale fallimento della gravidanza: pertanto è opportuno discutere con i genitori e lasciar loro il tempo per ben razionalizzare la situazione.

Periodo espulsivo e post-partum

L'espletamento del parto di un feto morto non differisce da quello di un feto vivo; tuttavia è bene ricordare alcune peculiarità. Spesso vi può essere una ipocinesia uterina, pertanto potrà essere opportuno l'uso di ossitocina ev. Inoltre, poiché il feto in utero si presenta come una massa inerte, in periodo espulsivo può verificarsi un arresto della progressione o della rotazione interna oppure una distocia di spalla. In questi casi è necessario ricordare che i tessuti di un feto morto sono poco resistenti e sarà quindi opportuno ridurre al minimo le trazioni e qualsiasi manovra ostetrica onde evitare lacerazioni e strappi. Spesso, soprattutto nel II trimestre, si possono presentare ritardi nel secondamento o secondamenti incompleti; in questi casi sarà necessario eseguire il secondamento manuale e/o la revisione della cavità uterina onde evitare il rischio di eccessive perdite di sangue. Anche nel post-partum possono esserci metrorragie da ipotonia dell'utero: è opportuno quindi somministrare farmaci uterotonici (ossitocina, metilergotamina) a scopo sia preventivo che terapeutico.

Inoltre, nei primi giorni del puerperio sarà necessaria l'inibizione della lattazione che solitamente viene eseguita con somministrazione di cabergolina possibilmente prima che insorga la montata latte: basta una singola dose di 1 mg, somministrata entro le 24 ore dal parto, con effetti persistenti per due settimane.³⁵ Per questa indicazione la cabergolina ha sostituito

2. INDAGINI DA ESEGUIRE AL MOMENTO DEL PARTO/ DOPO IL PARTO

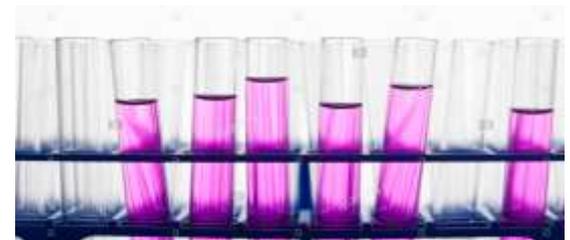
- **Medico-ginecologo di guardia:**



A. Sulla PLACENTA:

1. Eseguire **2 prelievi di blocchetto placentare di 0.5x0.5 cm l'uno di dimensioni (o 2 tamponi)** da mettere in 2 contenitori da urina sterile da inviare in microbiologia per **ricerca di:**
 - i. **1 blocchetto per batteri aerobi e**
 - ii. **1 blocchetto per batteri anaerobi.** (Conservare in frigorifero (T: -2°C-8°C))
2. Se il cariotipo non è già noto, eseguire **1 prelievo di un blocchetto di 1x1 cm di dimensioni:** in **provetta contenente medium rosa (Chang medium)** da inviare per **l'indagine citogenetica** (allegare il foglio della citogenetica da compilare con i dati della paziente e specificando che si tratta di prelievo placentare). (Conservare in frigorifero (T: -2°C-8°C))

B. Compilazione documento sepoltura



- **Medico neonatologo di guardia:**



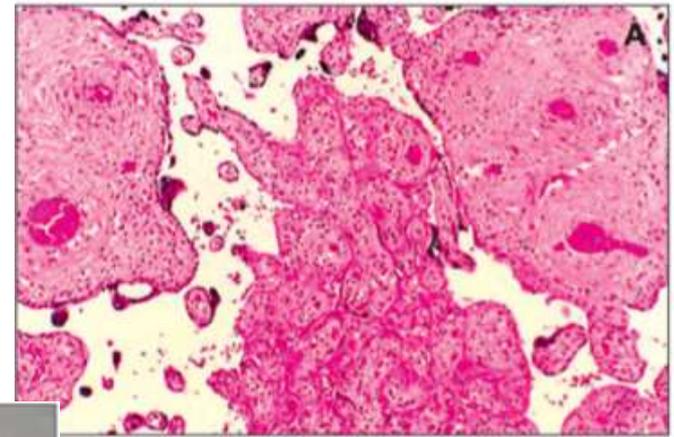
A. PRELIEVI SU NATO MORTO:

1. PUNTURA INTRACARDIACA: ottenere tutto il sangue possibile per i seguenti prelievi:
 - **1 ml in contenitore standard per emocultura (flacone apposito contenente brodo di coltura BACTEC)** per ricerca batteri anaerobi + **1 ml in altro contenitore standard per emocultura (flacone apposito contenente brodo di coltura BACTEC)** per ricerca miceti e batteri aerobi. (Conservare a temperatura ambiente)
 - (se avanza) **1 ml in provetta vacutainer con EDTA per gruppo sanguigno e test di coombs.** (Conservare a temperatura ambiente)
2. **2 Tamponi faringo tonsillari profondi** (1 per ricerca di batteri aerobi e lieviti e 1 per ricerca di micoplasmi genitali)
3. Se il cariotipo non è già noto, in assenza di prelievo placentare e a discrezione del neonatologo, eseguire **Biopsia sulla fascia lata** raccogliere in **contenitore da urina sterile contenente medium (Chang medium)** , da inviare in **citogenetica**. (Conservare in frigorifero (T: -2°C-8°C).



- **Medico Anatomo-Patologo esegue:**

- A. Esame istologico di placenta e cordone**



- B. Autopsia del nato morto**



- ❖ **Nb:** Indagine **CITOGENETICA**: de eseguire in caso di assenza del cariotipo ponendo il materiale in provetta o contenitore sterile contenente medium (**Chang medium**) Conservare in frigorifero (T: -2°C-8°C):

- *Blocchetto di 1x1 cm di placenta oppure*
- *Liquido amniotico da amniocentesi oppure*
- *Biopsia fascia lata*
- *Sangue fetale*

Stoccare sempre in Anatomia Patologica: blocchetto di placenta e segmento di cordone ombelicale (vedi sopra)

Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis

R. J. MARTINEZ-PORTILLA^{1,2,3}, M. PAUTA^{1,3}, A. HAWKINS-VILLARREAL^{1,3},
M. RIAL-CRESTELO^{1,3}, F. PAZ Y MIÑO^{1,3}, I. MADRIGAL^{1,3}, F. FIGUERAS^{1,3,4} and
A. BORRELL^{1,3}

pCNV (pathogenic
Copy Number
Variant)

Conclusions and implications

Compared with karyotyping, CMA yields a higher test success rate (75% vs. 90%), and has a 3% incremental yield for pCNVs in structurally normal stillborn fetuses.

This information may be helpful in counseling couples with a structurally normal stillborn fetus with normal karyotype. Further research is needed to assess the added value of CMA over karyotyping, not only in stillbirth but also in other conditions that may benefit from a more exhaustive genetic analysis.

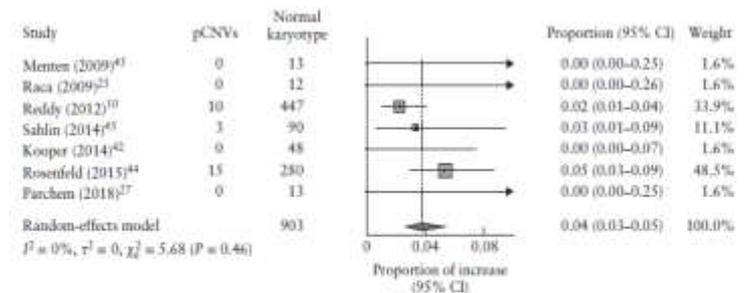


Figure 2 Forest plot of incremental yield (proportion of increase) of chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping for pathogenic copy-number variants (pCNVs) in fetal loss ≥ 20 weeks with normal karyotype (defined as normal karyotype result, or failed or unknown karyotyping with CMA that did not reveal a chromosomal anomaly that would have been detectable by karyotyping). Only first author of each study is given.

Pathogenic CNV rate

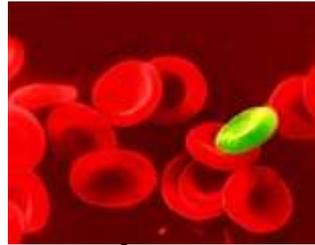
The pCNVs reported in the studies are listed in Table S1. The most frequent pCNV detected on CMA was del22q11.21 (DiGeorge syndrome), which was observed in three cases. In two of these cases, congenital heart disease was detected, while in the third, no structural anomalies were reported^{10,44}.

...nei 60 gg successivi

INDAGINE EMORRAGIA FETO MATERNA
FetalCell Count™ Kit test in citofluorimetria

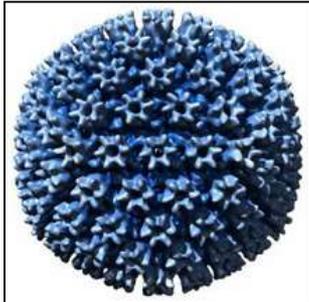


AUTOPSIA

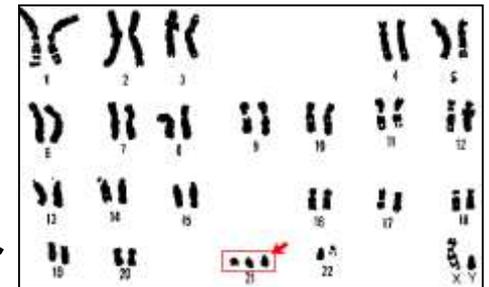


ISTOLOGIA PLACENTARE

**Contattare la coppia
per fissare
appuntamento per la
restituzione del caso**



SIEROLOGIA MATERNA



CITOGENETICA



INDAGINI MICROBIOLOGICHE (madre, placenta feto)

B. Colloquio di restituzione finale alla coppia con diagnosi di morte e counselling per la gravidanza successiva

Relazione sulle indagini diagnostiche eseguite secondo Protocollo Regione Emilia Romagna dopo morte endouterina fetale



Notizie cliniche:

- In data _____ viene effettuata diagnosi di morte fetale endouterina (MEF) a _____ settimane in paziente _____ gravida _____ para.
- La paziente è giunta presso la nostra struttura per _____
- Le patologie materne e della gravidanza note al momento della diagnosi erano : _____
- Eseguito parto indotto/parto spontaneo/taglio cesareo con nascita di feto morto di sesso maschile/femminile di peso _____ gr.

In data odierna si consegnano gli accertamenti eseguiti secondo protocollo regionale (specificare esito indagini):

- Autopsia:
- Istologia placentare:
- Esami microbiologici:
- Cariotipo:
- Esami ematochimici ma
- Prelievo per emorragia
- Altro



Dall'analisi di tutta la documentazione correlazione con il decesso fetale

- il peso fetale risulta sul _____ intrauterina
- al reperto autoptico sono _____
- dagli esami microbiologici dell'emocultura fetale _____
- all'istologia placentare _____ che depongono per patologia _____
- dalle indagini accessorie _____ glicata, TSH, Rx scheletri _____

che possono avere una _____



_____ crescita fetale

_____ e/o

_____ ali e/o

_____ quadro istologico

_____ genetiche, Hb

_____ /causa

Conclusione: il quadro complessivo _____ /causa _____

Indicazioni sulla futura gravidanza:

- In caso di futura gravidanza si consiglia di rivolgersi all'Ambulatorio di Patologia Ostetrica per una gestione integrata della gravidanza con il Consultorio di riferimento o il proprio Ginecologo.
- Si consiglia inoltre profilassi con _____ / monitoraggio ecografico seriato _____ ecc

Data ____/____/____

Dott./Dott.ssa _____

- Consegna di tutti i referti originali e di una **relazione finale** che contenga:
 - L'anamnesi
 - Gli esami consegnati
 - La conclusione provvisoria
 - La programmazione delle indagini accessorie
- Consegna della **Memory Box** (se non è già stata consegnata)
- Accertarsi che la coppia abbia intrapreso un percorso di **supporto psicologico** e riconsigliarlo insieme ai **gruppi di auto aiuto** (Ciao Lapo ecc...)
- Eseguire (una volta pronti anche gli esami accessori) un **counselling adeguato sulla gravidanza successiva**

Colloquio con la coppia



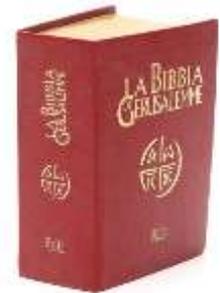
La restituzione del caso deve avvenire:

- Solo dopo che è avvenuto l'audit locale multidisciplinare e si è data una classificazione del caso (***evitare che il personale o il singolo professionista che incontra la coppia durante la degenza esprima un suo "parere" sulla causa di morte***)
- In un ***ambulatorio dedicato*** (senza che la coppia giri tra l'anatomia patologica e il reparto di ostetricia alla ricerca degli esiti del loro bambino)
- Da parte di uno ***specialista identificato*** (o dal gruppo insieme)
- In ***ambiente riservato*** (senza transito di personale ausiliario, studenti...)
- In ***orario dedicato*** (o alla fine della mattina o in pomeriggi dedicati in modo da non avere troppe gravide a termine in sal d'attesa)



PROBLEMATICHE APERTE:

- **Definizione amministrativa di nato morto**
(tutti gli accertamenti vengono eseguiti sotto il DRG materno)
- **Fallimenti delle indagini citogenetiche**
(necessità di introduzione di CGH-Array di routine? Nei casi inspiegati?)
- **Tempi di refertazione dell'anatomia patologica**
(attese per le coppie, no elaborazione del lutto, no Counselling per le gravidanza successive)
- **Qualità dei referti istologici non omogenea** (Centralizzazione ad esperti di Anatomia Feto-Placentare? Circa 120 casi/anno)





Grazie per l'attenzione