

**Allegato 2
(di cui all'art. 2, comma 1)**

Art. 1 comma 2, legge 31/2006

**MORTE INASPETTATA DI FETO DI ETÀ GESTAZIONALE
SUPERIORE ALLA 25A SETTIMANA**

INDICE

Inquadramento generale della "Morte inaspettata del feto dopo la 25ª settimana di gestazione"

Legge 31/2006 -Protocollo per riscontro diagnostico di feto di età gestazionale superiore alla 25ª settimana

Legge 31/2006 - Scheda descrizione macroscopica placenta da gravidanza singola

Manuale autopsia del feto nato morto - per accertamenti accertamenti anatomopatologici e medico-legali

Note generali

Obiettivi e modalità dell'autopsia in caso di morte fetale endouterina (MEF)

Note al protocollo autoptico e al protocollo di esame macroscopico della placenta (flow-chart)

Indicazioni per l'utilizzo del protocollo autoptico

Scheda "Prelievi effettuati per l'esame istologico"

Scheda "Informazioni cliniche minime preliminari"

Tabelle dismorfologiche del feto

Aspetto esterno dell'encefalo nelle diverse età gestazionali

Normogrammi del feto e della placenta

Raccolta di campioni biologici per indagini ancillari all'autopsia

Documentazione fotografica del cadavere

Esame radiologico dello scheletro

Esame della placenta (macroscopica, campionamento e fissazione)

Flow-chart del campionamento della placenta.

Documentazione fotografica della placenta

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA "MORTE INASPETTATA DEL FETO DOPO LA 25A SETTIMANA DI GESTAZIONE"

La legge 31/2006 affianca alla SIDS l'entità "morte inaspettata del feto dopo la 25ª settimana di gestazione", suggerendone una affinità tale da giustificare un medesimo approccio operativo-metodologico alla definizione delle cause sia per la SIDS che per queste morti fetali prenatali.

Questo Gruppo di Lavoro SIDS, istituito dal Ministero della Salute con decreto 04/01/2010 E, non ritiene corretto, utile ed economico accumulare il percorso diagnostico-gestionale della SUTD/STDS a quello della morte fetale endouterina.

Questa decisione è fondata su considerazioni epidemiologiche, scientifiche, organizzative e di spesa sanitaria.

La SIDS (accettata e differenziata dalla SUID) è una patologia rara, poiché si stima in Italia un'incidenza pari a circa lo 0,5%0 dei nati vivi (circa 300 nuovi casi/anno).

La morte endouterina fetale ha un'incidenza nettamente superiore a

quella della SIDS, interessando in Italia circa il 4-5% dei nati (1); questa variabilità dipende dal limite temporale gestazionale entro cui si distingue la "morte endouterina fetale" (morte endouterina spontanea di un soggetto che ha raggiunto sviluppo anatomico-funzionale compatibile con vita extrauterina autonoma) dall' "aborto" (morte endouterina spontanea di un soggetto con sviluppo anatomico-funzionale non compatibile con vita extrauterina autonoma) '2). Il tasso del 4% si riferisce ai feti che nascono morti dopo il 180° giorno di gravidanza (cioè da 26 settimane ed 1 giorno) mentre quello del 5% si riferisce, secondo le indicazioni dell'OMS, ai decessi che interessano feti di peso $\geq$ ai 500 grammi, indipendentemente dall'età gestazionale (3).

Il dato è probabilmente sottostimato e difficilmente monitorabile nella sua evoluzione temporale anche a causa delle molteplici variazioni che dal 1996 ad oggi hanno caratterizzato il sistema di rilevazione della

natimortalità in Italia (2). Rimane tuttavia evidente come il criterio per identificare la "morte endouterina" (differenziandola dall'aborto) sia fortemente influenzato dalle capacità della moderna neonatologia di far

sopravvivere, possibilmente in buone condizioni di salute, un soggetto nato prematuro: alcuni decenni or sono questo limite era posto a 28 settimane (limite per altro ancora utilizzato da numerose Amministrazioni Locali), poi è sceso a 180 giorni, ora ci si riferisce a circa 22 settimane di gestazione (per esempio utilizzato come limite entro cui limitare le interruzioni volontarie di gravidanza). Inoltre il riferimento alla settimana di gestazione raggiunta al momento del parto contribuisce a rendere meno ben

definita la popolazione, poiche' e' evidente che spesso i feti vengono partoriti con ritardo (talvolta di settimane) rispetto al momento del decesso.

Queste considerazioni evidenziano come il riferimento della legge 31/2006 alle morti fetali che avvengono "dopo la 25° settimana di gestazione" risulti una forzatura, non motivata, rispetto all'obiettivo dichiarato di comprendere le cause e i meccanismi di un evento biologico.

Il problema della perdita spontanea della gravidanza, forse con la sola eccezione delle perdite precoci che derivano nella stragrande maggioranza da cromosomopatie o gravi alterazioni geniche, va affrontato nella sua complessita' e specificita' senza costituire a priori gabbie temporali: di fatto i feti possono morire, sebbene con differenti frequenze, delle stesse cause in epoche gestazionali diverse.

Un altro elemento critico dell'indicazione di Legge e' il riferimento alla "morte inaspettata del Feto", dizione che non rappresenta una entita' nosologica validata dalla comunita' scientifica internazionale, anche per la sua scarsa possibilita' di definizione in termini precisi e riproducibili.

Il termine "Sudden Intrauterine Unexplained Death" (SIUD) viene utilizzato per la prima volta nel 2001, in uno studio retrospettivo norvegese 1); e' sicuramente accattivante per il suo richiamo alla SIDS ed alla SUID (Sudden Unexpected Infant Death) ma assolutamente vago e fuorviante di gravi fraintendimenti: come determinare il carattere improvviso di decesso che non avviene quasi mai in corso di osservazione medica? Clinicamente appare difficile identificare adeguatamente un caso di decesso "non spiegato", poiche', anche

riferendosi a gravi patologie della gravidanza, l'esito della stessa puo' differire moltissimo. Da un grave diabete mellito gestazionale mal compensato puo' esitare soggetto nato vivo, come una morte endouterina precoce; lo stesso puo' accadere in caso di ipertensione gravidica, improvvisamente virata in eclampsia. Questo per non considerare i distacchi emorragici della placenta che si manifestano acutamente ed improvvisamente ma che

dipendono da patologie ben specificabili, assolutamente note e verificabili istologicamente (come impianto superficiale della placenta o placentiti/deciduiti acute). Da un punto di vista anatomo-patologico ed epidemiologico il termine risulta ancora piu' vago poiche' il grado con cui l'eziopatogenesi di una morte fetale puo' rimanere "indefinita" dipende dal tipo e dalla modalita' di esecuzione delle indagini effettuate post-mortem, dal livello di esperienza degli operatori e dal tipo di classificazione utilizzata

La riproposta del concetto di SIUD nella tipologia di "morte inaspettata del feto" effettuato dalla legge 31/2006 non ha migliorato le cose; il termine "inaspettato" crea un inaccettabile filtro assolutamente soggettivo nell'arruolamento dei casi, sia partendo da un approccio clinico che da uno epidemiologico o anatomopatologico: inaspettato sulla base di quale indaginipregravidiche, gravidiche e postgravidiche e da chi? Su cosa basare e provare, con criterio scientificamente adeguato (cioe' chiaramente definito e ben riproducibile nella molteplicita' dei casi osservabili), l'oggettiva "inaspettabilita'" di una morte endouterina, evento terminale derivato dalla complessa interazione tra centinaia di possibili patologie materne o fetali o dall'esposizione del feto e della placenta a migliaia di sostanze

farmacologiche o chimiche ambientali o voluttuarie con il substrato genetico del feto, il tutto mediato dagli effetti di un eventuale intervento terapeutico in gravidanza e indagato da protocolli clinici ed anatomopatologici fortemente disomogenei (nelle forme e nel grado di esperienza di chi li applica)?

Continua ad evidenziarsi il fatto che la morte fetale endouterina risulta un problema altamente complesso e variegato nei suoi aspetti medici, scientifici ed organizzativi, che deve essere affrontato in modo specifico senza cercare di estrapolarne "a forza" degli aspetti da aggregare ad altri contesti.

Se si affronta il confronto tra "morte endouterina feroce" e SUID/SIDS dal punto di vista della definizione diagnostica dell'eziopatogenesi del decesso, le cose non cambiano significativamente.

Come già detto la morte endouterina può conseguire a molteplici cause e condizioni; esiste una vasta letteratura scientifica che evidenzia come la definizione della causa dei singoli decessi possa rimanere ignota in e' anche ormai unanimemente accertato che il tasso di questa parte delle morti endouterine risulta fortemente influenzato dalla tipologia e dalla qualità delle indagini svolte prima, durante e dopo la gravidanza, come dal tipo di classificazione utilizzata per inquadrare il caso.

L'utilizzo di vecchie classificazioni o di quelle che non considerano gli esiti dell'indagine anatomopatologica della placenta lasciano un margine di morti "non spiegate" alto (che può oltrepassare anche il 60% dei casi), mentre le classificazioni più moderne (tipo ReCone (6) o Tulip 7) abbattano questo tasso a anche al di sotto

del 15% ':8). In altri termini si dimostra che una accurata autopsia, conciatosi con dati clinici della gravidanza e l'esame anatomopatologico della placenta, lasciano pochi margini di dubbio.

Naturalmente non sempre è possibile capire il perché dell'esito infausto ma bisogna anche considerare che talvolta il feto può essere ritenuto per diversi giorni in utero e i fenomeni litici postmortalizi, talvolta aggravati ed accelerati dall'azione di infezionibatteriche o fungine intra amniotiche, possono rendere veramente complessa la ricostruzione dell'eziopatogenesi del decesso, giustificando un piccola quota di casi "irrisolti" (ed irrisolvibili).

Bisogna, per altro, definire con chiarezza dove si ponga il limite della morte "inspiegata". È evidente che se stiamo considerando l'ambito diagnostico-epidemiologico l'accertamento di un distacco emorragico intempestivo della placenta rappresenta la base anatomica per una soddisfacente spiegazione del meccanismo di morte del feto; se inoltre l'indagine della placenta ci permette di dimostrare che l'emorragia all'interfaccia materno-fetale si associa ad aterosi acuta delle arterie utero-placentari in una donna con pre-eclampsia disporremo di altri importantissimi elementi per ricostruire il puzzle degli eventi e valutare il rischio procreativo futuro di quella donna. Sappiamo che l'aterosi acuta si manifesta come epifenomeno dell'impianto superficiale della placenta e sappiamo che questo può ripresentarsi nelle gravidanze successive. In altre parole disponiamo di una massa di dati che possiamo ritenere, a buon diritto, soddisfacente.

Naturalmente se spostiamo oltre il livello delle domande e il limite dell'approfondimento eziopatogenetico, non è attualmente

possibile definire i meccanismi biologici che regolano l'impianto superficiale placentare e quelli che fanno sì che solo in alcune donne si produca l'aterosi acuta. Ma questa è ricerca e l'impossibilità di dare oggi risposta a queste domande non può essere spacciata per impossibilità a dare spiegazione sulla causa di morte di un feto.

In definitiva oggi la quasi totalità delle morti endouterine fetali può trovare risposta circa le sue cause, nella comune diagnostica anatomopatologica e clinica erogata dal Sistema Sanitario Nazionale, senza necessità di insc. la. su binari particolari ed impropri.

A questo riguardo, l'indicazione della legge 31/2006 di accomunare il protocollo operativo per "la morte inaspettata del feto" a quello della SUID/SIDS, porta all'assurdità di trasformare in modo totalmente immotivato una diffusa problematica medica in una diffusa problematica medico-legale. Se è lecito e doveroso pianificare gli accertamenti sulla SUID/SIDS sotto una importante angolazione medico-legale, non potendosi mai escludere l'ipotesi di omicidio colposo, preterintenzionale o volontario, appare veramente assurdo e tragico applicare lo stesso atteggiamento procedurale ad una morte che ha come scena del decesso l'utero della madre. In Italia assistiamo purtroppo, già da alcuni anni, alla sempre più frequente trasformazione della morte fetale endouterina, un evento biologico drammatico ma purtroppo compatibile con l'essenza stessa della vita, in contenzioso penale e/o civile; una legge che porta all'indicazione di fare svolgere dal medico-legale (e sotto l'occhio della magistratura) tutte le autopsie di morte fetale endouterina non può che accentuare questa tendenza, che, al contrario, deve essere

"raffreddata", riportando medici, media e medici coinvolti alla realta' biologica (e scientifica) dei fatti.

Per ultimo vanno considerati gli aspetti scientifici del problema.

Come detto le due ipotesi prevalenti circa le cause della SIDS sono quella respiratoria (di fatto connessa all'inadeguato funzionamento dei centri nervosi del tronco cerebrale che regolano questa attivita') e quella cardiaca (aritmogena).

Al contrario le cause (patogenesi) della morte fetale endouterina risultano molto piu' numerose (malformative, infettive, infiammatorie, vascolari, neoplastiche, degenerative, etc.) e questa condizione, almeno in un certo numero di casi, potrebbe derivare da complesse interazioni tra cause "ambientali" e caratteristiche genetiche e/o funzionali proprie in modo specifico del feto coinvolto.

Il piccolo numero di "cause inspiegate della morte fetale endouterina" che rimane dopo l'espletamento della diagnostica anatomopatologica. e dell'epicrisi anatomo-clinica. (come detto, mediamente circa il 15%, che si riduce ulteriormente se si eliminano i casi in cui l'insuccesso diagnostico e' conseguente a prolungata ritenzione del cadavere in utero) non pare sufficiente a condividere la proposta, per altro sostenuta nella

letteratura scientifica da un solo gruppo di ricerca italiano di riconoscere l'"Unexplained stillbirth" come entita' nosologica a se' stante e considerarla correlabile alla SIDS.

Ammesso che tutto il 15% di casi che rimangono "non spiegati" dopo le comuni procedure diagnostiche, siano considerabili casi di "SIDS prenatale", risulta veramente difficile comprendere come una danno ai centri nervosi regolari dell'attivita' polmonare possano avere un

causativo determinante la morte in un soggetto che non si rifornisce di ossigeno (respira) tramite i polmoni ma attraverso la placenta.

Molto più valida appare, invece, l'ipotesi di lavoro secondo cui le mutazioni geniche che possono produrre "morte cardiaca improvvisa" nel lattante e nel giovane possano manifestarsi funzionalmente già in epoca prenatale ('). Se si avranno evidenze scientificamente valide che queste mutazioni, la cui incidenza e tipologia è ancora da definire, possono produrre la morte cardiaca improvvisa intrauterina del feto, si avrà sicuramente un piccolo punto di contatto tra la SIDS (o almeno quei suoi casi che trovano spiegazione in queste mutazioni) e la morte fetale endouterina, condizione che resta comunque a eziologia altamente variabile: troppo poco comunque per considerarle due momenti temporali di una stessa condizione.

Inoltre questa non è oggi diagnostica ma ricerca e come tale va considerata ed affrontata, soprattutto nei suoi costi.

Se lo screening delle mutazioni geniche oggi correlabili con la morte cardiaca improvvisa ha senso nel protocollo diagnostico della SIDS, poiché questo approfondimento di indagine si applicherebbe su un numero molto limitato di casi rispetto alle SIUD (già di per sé rare) ed avrebbe probabilmente un importante effetto conoscitivo, non risulta proponibile per le morti fetali endouterine poiché, considerati i numeri su cui doverle effettuare, i costi diagnostici si amplierebbero considerevolmente senza alcuna garanzia di risultati diagnostici fruibili.

Acclarato quanto sopra, questo Gruppo di Lavoro SIDS dà comunque esecuzione al mandato derivato dal testo di legge, riportando le modalità di esecuzione dell'autopsia sul feto deceduto in utero e di esecuzione dell'esame anatomopatologico della sua placenta,

sottolineando tuttavia che esse:

1. Sono corpo di uno specifico documento dedicato alla "Natimortalita'" gia' pubblicato nel 2008 su mandato dall'allora Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e di Centro nazionale

per la prevenzione e il Controllo delle Malattie, con l'intento di fornire agli operatori un manuale procedurale per i casi di morte endouterina del feto e di morte neonatale (X).

2. Si inseriscono nelle procedure di una rete diagnostica anatomo-patologica gia' presente sul territorio nazionale, formata negli ultimi 10 anni dal Gruppo Italiano di Anatomia Patologica dell'Embrione, del Feto e dei loro Annessi (PEPA) della Societa' Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica - Sezione italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP)

3. Entrano nel contesto di un progetto di organizzazione dei dati anamnestici e diagnostici erogati dalle singole Unità Operative di Anatomia Patologica, Ostetricia e Neonatologia in un "Registro nazionale della morte fetale endouterina e neonatale".

Come gia' affermato per la SUID/SIDS, eseguite le normali ed approfondite indagini diagnostiche per accertare le cause del decesso in utero. comprensive degli esami radiologici. microbiologici. citogenetica e di biologia molecolare necessari (cioe' con comprovato valore diagnostico), nel caso non si sia giunti alla identificazione della "causa di morte", si ritiene utile procedere ad ulteriori approfondimenti non routinari. Tuttavia questi ultimi, caratterizzandosi piu' come ricerca che come diagnostica, vanno valutati attentamente nei loro costi e nelle loro ricadute.

Bibliografia

1. Natimortalita' Italia e grandi aree geografiche 1990-2002.
Fonte: Ihealth for All Italia, www.istat.it
2. Cap. 1 Baronciani D., Bulfamante G., Facchinetti F. Ascone GB "Introduzione" (pg.1) e Cap. 9 Baronciani D, Bavesi Corchia C. "Aspetti epidemiologici" (pg.153-164) in: Baronciani D., Bulfamante G., Facchinetti F. "La natimortalita': audit clinico e miglioramento della prassi assistenziale". 2008. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.
3. Lawson JS, Mayberry P. How can infant and perinatal mortality rates be compared internationally? World Health Forum 1994; 15:85-7.
4. Frocn JF, Arnestad M, Fey 1K, Vege A, Sa.ugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:694-702.
5. Facchinetti F, Reddy U, Stray-Pedersen B, Baronciani D, Requejo JH; Stillbirth International Group. International issues in stillbirth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 Jun;21(6):425-8.
6. Gardosi J, Kady SM, McGown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (RECODE): population based cohort study. BMJ. 2005 Nov 12;331(7525):1113-7. Epub 2005 Oct 19.
7. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJ, Bergman KA, Bouman K, Ravise JM, Ileringa MP, Holm JP. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. BIOG. 2006 Apr;113 (4).393-401.
8. Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E, Cuttin MS, Greco M, Ornaghi S, Turchini V. Identifying the causes of stillbirth: a comparison of four classification systems. Am J Obstet Gynecol. 2008

Sep;199(3):319.e1-4.

9. Maturri L, Lavezzi AM. Unexplained stillbirth versus STDS: common congenita] diseases of the autonomic nervous system-pathology and nosology. Hum Dev. 2011 Mar;87(3):209-15. Epub 2011 Jan 22.

10. Schwartz PJ. Stillbirths, sudden infant deaths, and long-QT syndrome: puzzle or mosaic, the pieces of Jigsaw are being fitted together. Circulation. 2004 Jun 22;109(24):2930-2.

