



A.D. MDLXII

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

Coordinatore del Corso: Prof. Andrea Fausto Piana

**CURRICULUM IN MEDICINA DI GENERE DELL'UOMO, DELLA DONNA
E DEL BAMBINO**

Responsabile del Curriculum: Prof. Giampiero Capobianco

XXX ciclo

**FOLLOW UP PRENATALE E NEONATALE DEI
FETI IUGR: DIFFERENZE DI GENERE**

Coordinatore:

Prof. Andrea Fausto Piana

Tutor:

Prof. Salvatore Dessole

Tesi di Dottorato di:

Dott.ssa Francesca Cugurullo

A.A. 2016/2017

Indice

1. Definizione di IUGR.....p.	2
2. Epidemiologia»	6
3. Fattori di rischio.....»	7
4. Eziologia»	9
5. Clinica.....»	11
6. Diagnosi.....»	12
7. Management»	15
8. Materiali e metodi»	17
9. Risultati»	19
10. Conclusioni.....»	22
 Bibliografia»	 25

1. Definizione di IUGR

Il termine “ritardo di crescita intrauterino” si riferisce ad un feto che non ha raggiunto uno specifico valore antropometrico o un peso stimato soglia per una specifica epoca gestazionale, comunemente inferiore al 10° percentile.

Tradizionalmente per l'identificazione dello IUGR ci si è basati sul peso alla nascita, classificando i neonati come piccoli per l'epoca gestazionale (SGA < 10° centile), appropriati per l'epoca gestazionale (AGA 10°-90° centile) e grandi per l'epoca gestazionale (LGA > 90° centile).

Ma già agli inizi degli anni '70, molti studi pediatrici hanno dimostrato l'inadeguatezza di questa definizione.

Pertanto il termine “ritardo di crescita intrauterino” dovrebbe essere applicato solo a quei feti per i quali esista una evidente alterazione della crescita, avvenuta e rilevata, durante la gravidanza.

I feti con ritardo di crescita intrauterino costituiscono un gruppo eterogeneo, nel quale sono compresi feti che non hanno raggiunto il loro potenziale accrescimento, definiti feti con riduzione dell'accrescimento

fetale (fetal growth restriction - FGR), e feti che sono costituzionalmente piccoli.

Nella pratica clinica sono utilizzati i due acronimi di origine inglese, che hanno lo stesso significato:

- FGF (fetal growth restriction)= ritardo di crescita fetale
- IUGR (intra-uterine growth restriction)= ritardo di crescita intrauterino

Molti feti IUGR sono anche “Small for Gestational Age” (SGA), di peso < 10° percentile rispetto ai nomogrammi di riferimento per quella determinata epoca gestazionale.

I due termini non sono equivalenti.

Alcuni SGA possono essere piccoli costituzionali, ma fondamentalmente sani ed al riparo dai significativi aumenti della mortalità e della morbidità perinatali e dai severi esiti neurologici a distanza che gravano invece sul futuro degli IUGR.

E' molto importante distinguere fra queste due diverse condizioni dal momento che, probabilmente, i rischi superiori registrati complessivamente

fra i feti con ritardo di crescita intrauterino (natimortalità, ipossia alla nascita, complicazioni neonatali, deficit neurologici, possibili diabete non-insulino dipendente e ipertensione in età adulta) sono ascrivibili principalmente alla sottopopolazione di feti veri FGR.

Benchè FGR simmetrici vengano comunemente associati a patologie a precoce insorgenza in gravidanza e FGR asimmetrici siano associati a patologie ad esordio più tardivo, come l'insufficienza placentare, queste valutazioni non arricchiscono molto il significato prognostico del ritardo di crescita.

Esistono due differenti tipi di ritardo di accrescimento intrauterino, generalmente definiti:

- asimmetrico (o sproporzionato o late flattening), caratterizzato da una rapida riduzione della crescita nell'ultima parte della gravidanza
- simmetrico (o proporzionato o low profile) risultante da un costante e consistente ritmo di crescita subottimale.

Il ritardo di crescita asimmetrico è generalmente più tardivo rispetto a quello simmetrico, si manifesta solitamente dopo la 26a - 28a settimana di

gestazione ed è quasi sempre riconducibile all'insufficienza uteroplacentare.

Importanti fattori di rischio di origine materna associati al ritardo di crescita intrauterino asimmetrico sono l'ipertensione cronica, l'insufficienza renale e la vasculopatia diabetica.



2. Epidemiologia

E' stato riportato un tasso di ritardo di crescita intrauterino in circa il 15% delle gravidanze.

E' stato stimato che fra i bambini nati a 38-42 settimane di età gestazionale che pesano 1500-2500 grammi le morbosità e mortalità perinatali siano 5-30 volte superiore di quelle dei bambini nati con un peso fra il 10° e il 90° percentile.

3. Fattori di rischio

Una crescita ridotta può dipendere da:

- insufficienza cronica utero-placentare,
- esposizione a farmaci,
- infezioni congenite,
- intrinseca limitazione del potenziale di crescita geneticamente determinato.

Cause materne:

- alcool, fumo, droghe, farmaci
- anemia grave
- malnutrizione
- malattie cardiache e renali
- diabete pregravidico
- morbo celiaco

- malformazioni uterine
- placenta previa
- ipertensione cronica e gestazionale
- infezioni (citomegalovirus, toxoplasmosi)

Cause fetali:

- insufficienza placentare
- disordini genetici ed alterazioni cromosomiche
- gravidanza multipla
- anomalie congenite

4. Eziologia

Esiste una forte associazione tra difetto di crescita e patologie cromosomiche (20%) ed anomalie congenite multifattoriali (10%).

Le patologie vascolari materne che comportano una riduzione della perfusione utero-placentare determinano il 25-30% di tutti gli IUGR.

Alcune infezioni fetali, anche se più raramente, possono determinare il difetto di crescita, specie il CMV contratto prima della 20[°] settimana.

Fattori materni come la grave malnutrizione, malattie renali e vascolari, disordini trombofilici congeniti o acquisiti, droghe e stili di vita, rilevanti

patologie ipossiche, concorrono sensibilmente a determinare il difetto di crescita intrauterino.

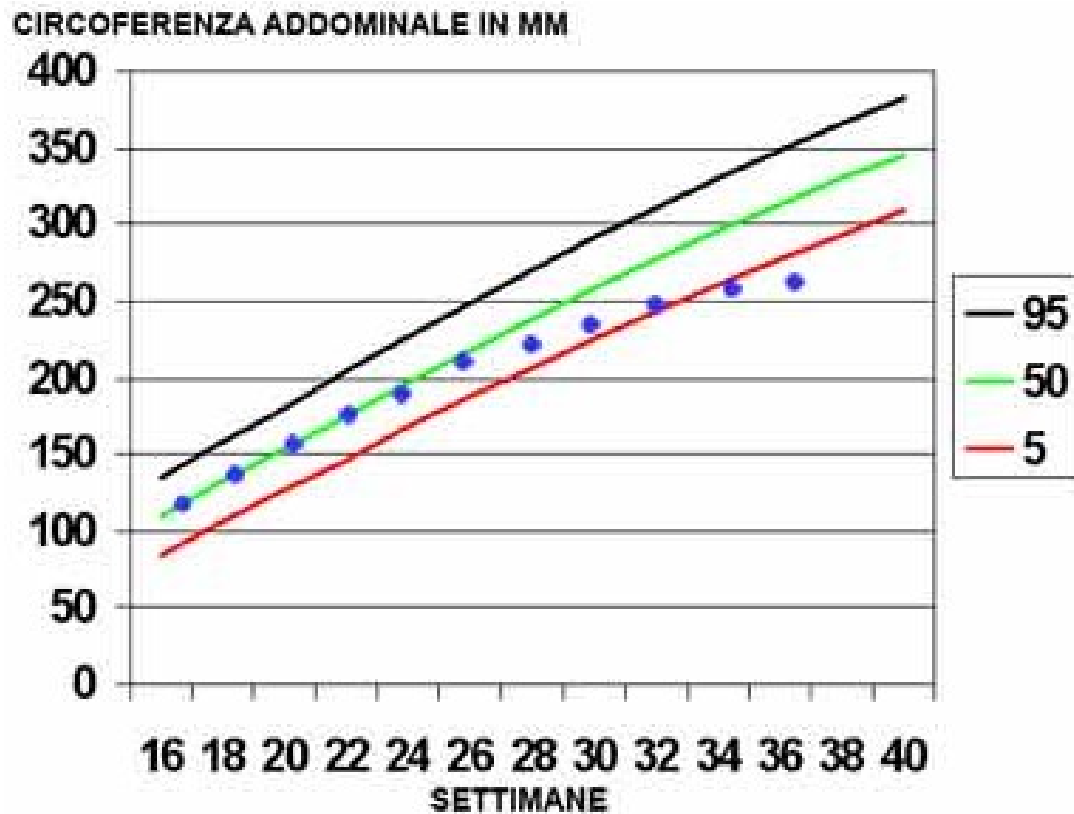
Ruolo importante gioca il difetto di placentazione.

Nella pratica clinica è possibile che il ritardo di crescita consegua ad una condizione patologica oppure sia il risultato di una condizione costituzionale.

Distinguere le due forme di ritardo di accrescimento è fondamentale.

Il ritardo di accrescimento armonico è quasi sempre di origine genetica, infettiva o costituzionale.

Il ritardo di accrescimento disarmonico invece è ritenuto conseguenza di una grave e cronica alterazione degli scambi transplacentari, a causa di una insufficienza placentare primitiva o secondaria ed è ingravescente con il procedere della gravidanza.



5. Clinica

I difetti di crescita sono spesso causa di morte intrauterina o di sequele neurologiche a breve o a lungo termine. La valutazione dell'accrescimento richiede almeno due misurazioni nel corso della gravidanza.

L'obiettivo della sorveglianza prenatale è anticipare o dimostrare dei problemi clinici.

6. Diagnosi

L'ecografia, al momento, è l'unica metodica che abbia dimostrato una reale efficacia nel riconoscere il ritardo di crescita intrauterino con una sensibilità che va dal 62 al 83%.

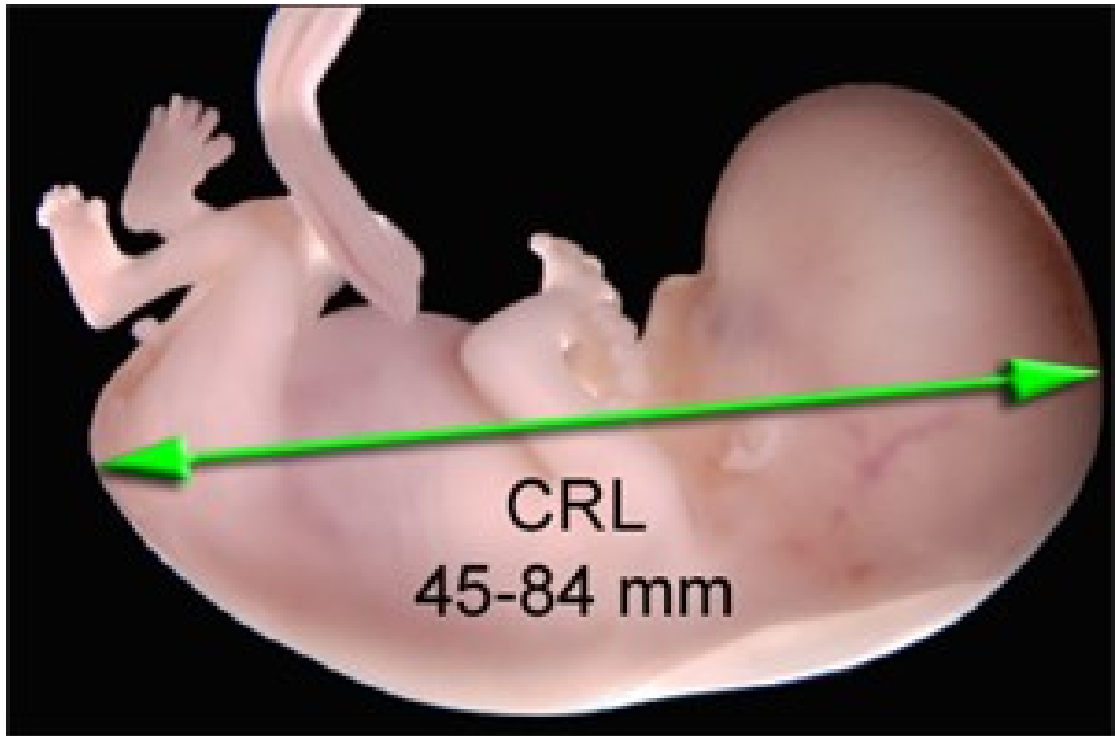
La determinazione del volume del liquido amniotico, il Doppler dell'arteria uterina, la CTG ed il profilo biofisico fetale hanno un ruolo essenziale nella diagnosi.



Prima tappa diagnostica è la corretta datazione dell'epoca di gestazione, attuabile con il controllo della biometria fetale precoce e che andrà poi rivalutata alla 20°-22° settimana.

Si ritiene che il primo esame vada effettuato entro la quattordicesima settimana.

Il CRL è il parametro che dà la datazione più accurata possibile della gravidanza con un errore dell'ordine di pochi giorni in eccesso o in difetto.



In seguito è necessario eseguire almeno altri 2 esami: uno a 18-22 settimane (nell'ambito dello screening delle malformazioni) l'altro (o gli altri) dopo la 30^a settimana.

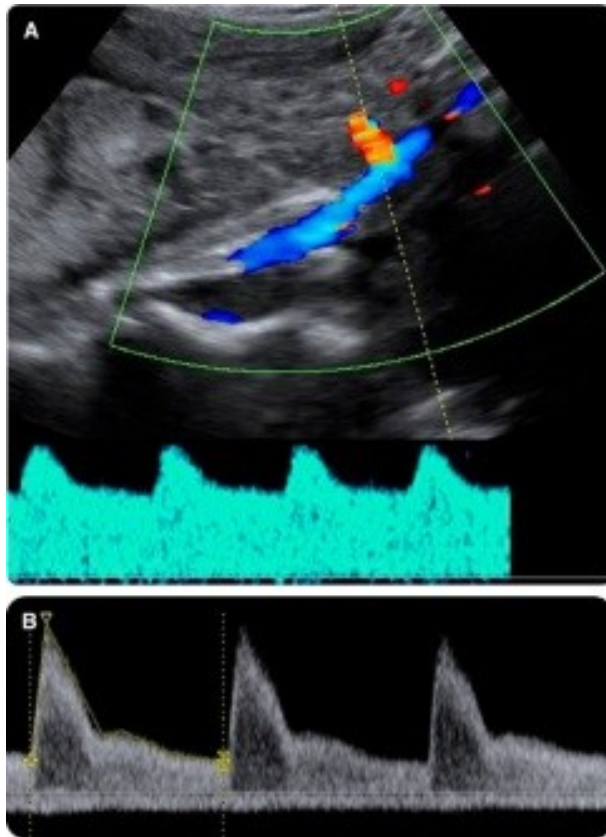
L'errore della biometria ecografica è stimato nell'ordine del 3% pertanto sarà inutile ripetere le misure ecografiche prima di 12-15 giorni, intervallo di crescita che consente di apprezzare, nonostante l'errore random delle misure, i caratteri della crescita stessa.

Il rapporto tra circonferenza cranica e circonferenza addominale (CC/CA) serve a definire lo sviluppo armonico del feto, a distinguere i difetti di

crescita in simmetrici e asimmetrici, costituisce inoltre uno dei parametri nella valutazione delle patologie malformative a carico dell'estremo cefalico (microcefalia, idrocefalia, etc.).

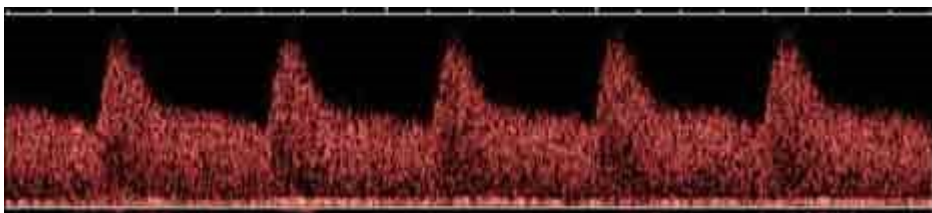
Quando con la datazione e una prima misurazione è stato individuato il potenziale di crescita di un determinato feto, il livello soglia della patologia dell'accrescimento sarà ovviamente rapportato a quella determinata linea di crescita.

Ruolo importante gioca la valutazione della Velocimetria Doppler che consente di valutare l'emodinamica della unità materno-fetale consentendo un accurato monitoraggio della restrizione della crescita fetale.

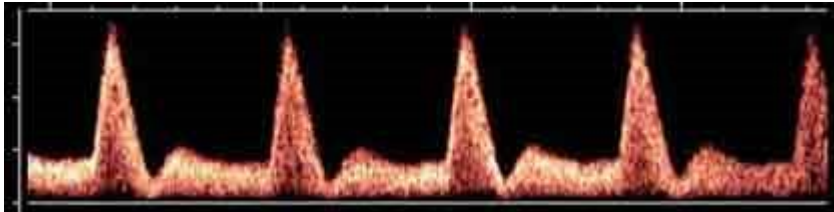


La circolazione utero-placentare sarà studiata indagando le arterie uterine e rilevandone l'indice di resistenza medio, fattore predittivo del rischio di preeclampsia e di ritardo di crescita.

Arterie uterine adeguate: il picco di flusso si chiama sistole, l'onda "piatta" successiva si chiama diastole.



Arterie uterine non adeguate: il picco sistolico è molto più alto della diastole successiva. Si dice che la pulsatilità dell'onda è aumentata. L'incisura alla fine del picco si chiama notch.



7. Mangement

La scelta del momento del parto di un feto affetto da ritardo di crescita rappresenta una delle sfide dell'ostetricia moderna.

Da una parte dobbiamo evitare di far nascere un bambino troppo presto aggiungendo al ritardo di crescita i problemi della prematurità, dall'altra non dobbiamo mantenere troppo a lungo un feto piccolo in un ambiente intrauterino che non è più in grado di ossigenarlo e nutrirlo sufficientemente.

La scelta del parto dipenderà quindi dall'epoca gestazionale, dalla gravità del ritardo di crescita e dal grado di compenso fetale.

E' necessario quindi monitorare tutti i parametri a disposizione: stima del peso, quantità di liquido amniotico, flussimetria fetale, epoca gestazionale e maturità polmonare.

Può essere utilizzata anche la cardiotocografia che tramite la valutazione della frequenza cardiaca fetale è in grado di determinare il grado di ossigenazione fetale.

Nel caso in cui il ritardo di crescita sia associato ad ipertensione e preeclampsia anche le condizioni materne devono essere prese in considerazione nella scelta corretta del momento del parto. Infine è fondamentale esporre le varie prospettive ai genitori ed insieme a loro scegliere la strada migliore.

Poiché non sono disponibili prove dell'efficacia del TCe nel migliorare l'esito nei feti con ritardo di crescita intrauterino, le linee guida elaborate dal Centro nazionale collaborativo per la salute materno-infantile (National collaborating centre for women's and children's health - NCC-WCH) del Regno Unito raccomandano di non proporre routinariamente, in caso di IUGR, un TCe al di fuori di un contesto di ricerca clinica.



8. Materiali e metodi

Nel triennio 2013-2016, presso il reparto di Ostetricia della Clinica Ostetrica di Sassari, abbiamo avuto circa 100 ricoveri con diagnosi di Ritardo di Crescita Intrauterino.

Questi dati sono più o meno sovrapponibili ai dati degli anni precedenti, considerata la popolazione della provincia che fa riferimento alla nostra Clinica, considerata centro di I livello, sia per le metodiche di studio e diagnostiche, sia per le opzioni terapeutiche, sia per il fatto di poter contare su un servizio eccellente di Neonatologia.

Tutte le pazienti, sono inviate presso la nostra struttura prevalentemente dal proprio medico curante per accertamenti, oppure giunte spontaneamente presso il reparto o il Pronto Soccorso ostetrico per altri problemi non riguardanti la crescita fetale.

Le pazienti ricoverate, vengono studiate con esami del sangue, per escludere patologie del metabolismo, patologie della coagulazione, patologie indotte dalla gravidanza, infezioni.

Con l'anamnesi approfondita e il monitoraggio dei parametri vitali di base (pressione, temperatura, diuresi, stick glicemi) e con la valutazione del benessere generale, le pazienti vengono così inquadrare e studiate.

Vengono inoltre sottoposte a periodici esami ecografici per valutare la crescita fetale, durante i quali vengono misurati quei parametri essenziali per definirne la crescita, e analizzati quelli che ne definiscono il benessere, tramite la velocimetria Doppler, la misurazione del liquido amniotico, i movimenti fetali e lo studio della Cardiotocografia.

Lo studio ha avuto lo scopo di studiare i feti e i neonati, di gravidanze singole, affetti da Ritardo di crescita intrauterino, in particolar modo di

constatare se vi fossero differenze di genere negli outcome tra maschi e femmine.



9. Risultati

L'epoca gestazionale media delle pazienti è la 30° settimana.

Su 100 pazienti, più della metà risultano affette da patologie ostetriche legate alla gravidanza (Sindrome HELLP, Ipertensione gravidanza indotta), 5 pazienti affette da Trombocitosi ereditaria, 5 portatrici di un feto affetto da cromosomopatia (con assenza di cervelletto), 10 paziente presentano rottura spontanea delle membrane amnio-coriali alla 27° settimana, e 5 pazienti sono portatrici di gravidanza gemellare bicoriale biamniotica.

In tutti questi feti è stato riscontrato un ritardo di crescita intrauterino più o meno marcato, con o senza alterazioni della flussimetria Doppler studiata nei vari distretti, e con o senza alterazioni del profilo biofisico fetale.

Tutte queste pazienti sono state sottoposte a Taglio Cesareo elettivo, tranne le pazienti affette da Trombocitosi ereditaria. Questo dimostra che si è tenuto conto del benessere materno e del benessere fetale. Tutti i feti hanno avuto Apgar 9 alla nascita e all'anno non presentano problemi.

I feti di altre 4 pazienti invece hanno dimostrato gravi alterazioni alla velocimetria Doppler sino all'assenza del flusso in diastole e all'inversione del flusso, e cardiotocografie poco rassicuranti.

Queste pazienti sono state sottoposte a Taglio Cesareo urgente. Tutti i feti hanno avuto Apgar 9 alla nascita e all'anno non presentano problemi.

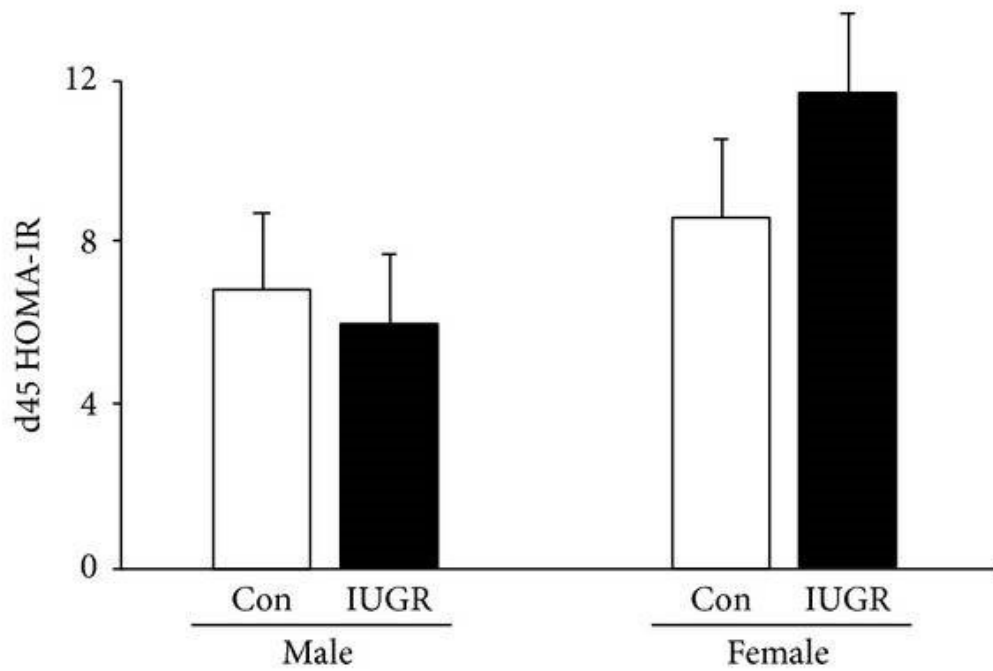
Unico caso di Morte endouterina fetale alla 26° settimana di gestazione, con un peso alla nascita di 580 gr, assenza di flusso in diastole e oligoidramnios, con madre affetta da Diabete gestazionale.

I feti di tutte le altre pazienti sono risultati essere “piccoli per l’epoca gestazionale”, non essendo affetti da nessuna patologia, non essendosi presentata alcuna complicanza materna indotta dalla gravidanza, e presentando tutti i parametri studiati (velocimetria Doppler, liquido amniotico, movimenti fetali, cardiotocografia) nella norma.

Inoltre tali feti non hanno presentato alcun difetto di crescita nel corso della gravidanza, ma si sono tenuti su una linea di crescita costante, inferiore alla norma, ma costante.

Questo può essere spiegato considerando che la nostra popolazione è costituita da donne piccole, altezza media 150 cm e peso medio 50 kg.

I risultati ottenuti dal nostro studio hanno dimostrato che vi è un rischio maggiore per i feti femmina di sviluppare Ritardo di crescita intrauterini, ma gli outcome neonatali non si discostano molto da quelli dei feti maschi.



10. Conclusioni

Dalla descrizione dei casi clinici di IUGR ricoverati nel triennio 2013-2016 presso la nostra Clinica, si evince che si tiene conto sia della maturità fetale che delle condizioni materne.

In caso di IUGR senza alterazioni flussimetriche, CTG nella norma, liquido amniotico regolare, e profilo biofisico fetale nella norma, vengono effettuati controlli ecografici settimanali, ma si aspetta e si considera il Parto Spontaneo alla 38-39° settimana gestazionale o oltre, oppure il Taglio Cesareo elettivo, ma per altre indicazioni.

In caso di IUGR con alterazioni della flussimetria, e gli altri parametri più o meno alterati, vengono effettuati controlli ecografici più ravvicinati nel tempo e si procede:

- se vi è riduzione del flusso diastolico alla velocimetria Doppler, si considera il Parto a un'epoca gestazionale inferiore o uguale alla 37° settimana;
- se vi è assenza di flusso in diastole alla velocimetria Doppler, si considera il Parto a un'epoca gestazionale inferiore o uguale alla 34° settimana, previa stimolazione della maturità polmonare fetale con corticosteroidi;
- se vi è inversione del flusso in diastole alla velocimetria Doppler, si considera il Parto prima della 32° settimana gestazionale, previa stimolazione della maturità polmonare fetale con corticosteroidi.

L'outcome neonatologico sarà direttamente proporzionale al peso alla nascita, e si informano sempre i genitori sui possibili danni legati alla prematurità.

La scelta sul tipo del Parto, Spontaneo o tramite Taglio Cesareo, dipende dalla grado di scompenso fetale al momento della diagnosi e dal grado di urgenza.

Inoltre bisogna considerare se sussistono o meno complicazioni materne, per cui la donna non sia in grado di affrontare un travaglio di parto, o patologie legate alla gravidanza tali per cui il Parto debba essere considerato urgente, quindi effettuato tramite Taglio Cesareo.

Per concludere, su 100 ricoveri per feti IUGR, nel 30% dei casi si è trattato di feti SGA, ovvero feti piccoli per l'epoca gestazionale, senza alterazioni flussimetriche, CTG regolare, liquido amniotico nella norma, e profilo biofisico fetale nella norma, ovvero feti sani, ma costituzionalmente piccoli, che hanno mantenuto il loro potenziale di crescita inalterato durante tutto il corso della gravidanza.

Tali feti sono considerati sani e privi dei rischi legati alla prematurità.

In conclusione al nostro studio, sebbene vi sia una predisposizione diversa tra feti maschi e feti femmine, lievemente a favore dei feti femmina a sviluppare un Ritardo di crescita intrauterino, gli outcome neonatali sono spesso nulli o sovrapponibili.



Bibliografia

- 1) L Radulescu, D Ferechide and F Popa. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction. J Med Life 2013.

Dott.ssa Francesca Cugurullo – Follow up prenatale e neonatale dei feti IUGR: differenza di genere – Tesi di Dottorato in Scienze Biomediche – Medicina di genere dell'uomo, della donna e del bambino – XXX ciclo - Università degli Studi di Sassari

- 2) Adriana Pereira de Souza, Amanda Paula Pedroso, Regina Lúcia Harumi Watanabe, Ana Paula Segantine Dornellas, Valter Tadeu Boldarine, Helen Julie Laure, Claudia Maria Oller do Nascimento, Lila Missae Oyama, José Cesar Rosa, and Eliane Beraldi Ribeiro. Gender-specific effects of intrauterine growth restriction on the adipose tissue of adult rats: a proteomic approach. *Proteome Sci* 2015.
- 3) Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res* 2000.
- 4) Mandruzzato GP, Meir YJ, Maso G, Conoscenti G, Rustico MA. Monitoring the IUGR fetus. *J Perinat Med* 2003.
- 5) Elaborazione SaPeRiDoc su dati Ministero della salute-SDO 2004.
- 6) ACOG practice bulletin. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynec Obstet* 2001.
- 7) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. London, UK: RCOG; 2002.
- 8) Kinzler WL, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The effects of labor on infant mortality among small-for-gestational-age infants in the USA. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002.

- 9) Levy BT, Dawson JD, Toth PP, Bowdler N. Predictors of neonatal resuscitation, low Apgar scores, and umbilical artery pH among growth-restricted neonates. *Obstet Gynecol* 1998.
- 10) Westgren M, Dolfin T, Halperin M, Milligan J, Shennan A, Svenningsen NW, Ingemarsson I. Mode of delivery in the low birth weight fetus. Delivery by cesarean section independent of fetal lie versus vaginal delivery in vertex presentation. A study with long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985.
- 11) Litt R, Armon Y, Seidman DS, Yafe H, Gale R. The effect of mode of delivery on long-term outcome of very low birthweight infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993.
- 12) National collaborating centre for women's and children's health. Caesarean section. Clinical guideline. London, UK: RCOG Press; 2004.
- 13) Saving Mothers' Lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006
- 14) Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE), *BJOG*, Mar 2011.
- 15) Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green top guideline, Mar 2013.
- 16) Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, October 2010.

- 17) Intrapartum care; NICE Clinical Guideline (2007).
- 18) Tideman E, Marsal K, Ley D; Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jun.
- 19) Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, et al; Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Jun.
- 20) Gortner L; Intrauterine growth restriction and risk for arterial hypertension: a causal relationship? *J Perinat Med.* 2007 Jul.
- 21) Shankaran S, Das A, Bauer CR, et al; Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Sep.
- 22) Jansson T, Powell TL; Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond).* 2007 Jul.
- 23) Battaglia F.C. and Lubchenco L.O.: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.*, 1967.
- 24) Patterson R.M.: Analysis of birth weight percentile as a predictor of perinatal outcome. *Obstet. Gynecol*, 1986.
- 25) Manara L.R.: Intrapartum fetal morbidity and mortality in intra uterine growth retarded infants. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 1980.

- 26) Khoury M.J., Erickson J.D., Cordero J.F et al: Congenital Malformations and Intrauterine Growth Retardation: A Population Study. Pediatrics, 1988.
- 27) Altman D.G e Hytten F.E: Assessment of fetal size and fetal growth. in: Effective Care in pregnancy and Childbirth. Chalmers I, Enkin M. and Keirse MJNC, eds, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- 28) Daikoku N.H., Johnson J.W.C., Graf C., et al: Patterns of intrauterine growth retardation. Obstet. Gynecol., 1979.
- 29) Rosemberg K., Grant J., Tweedie I. et al.: Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1982.
- 30) Chang T.C., Robson S.C., Boys R.J. et al: Prediction of the small for gestation age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet. Gynecol., 1992.
- 31) Warsof S.L., Gohari P., Berkowitz R.L. et al: The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1977.
- 32) Shepard M.J., Richards V.A., Bercowitz R.L. et al: An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982.
- 33) The British Medical Ultrasound Society: Fetal Measurement working party report. Clinical Applications of Ultrasonic Fetal Measurements. BIR (British Institute of Radiology), London 1990.

- 34) Daya S., Woods S., Ward S. et al: Early pregnancy assessment with transvaginal ultrasound scanning. *Med. Assoc. J.*, 1991.
- 35) Fescina R.H.: Small for dates: Evaluation of different diagnostic methods. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1987.
- 36) Ott W.J., Doyle S. and Flamm S.: Accurate ultrasonic estimation of fetal weight. *Am. J. Perinatology*, 1985.
- 37) Neilson J.P., Munjanja S.P. and Whitfield C.R.: Screening for small for dates fetuses: a controlled trial. *British Medical Journal*, 1984.
- 38) Selbing A., Wichman K. and Ryden G.: Screening for detection of intra-uterine growth retardation by means of ultrasound. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1984.
- 39) Geirsson R.T., Patel N.B. and Christie A.D.: Efficacy of intrauterine volume, fetal abdominal area and biparietal diameter measurement with ultrasound in screening of small-for-dates. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1985.
- 40) Ferrazzi E., Nicolini U., Kusterman A. et al: Routine obstetric ultrasound: effectiveness of cross-sectional screening for fetal growth retardation. *J. Clin. Ultrasound*, 1986.
- 41) Warsof S.L., Cooper D.J., Little D. et al: Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet. Gynecol.*, 1986.

- 42) Laurin J. and Persson P.H.: Ultrasound screening for detection of intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1987.
- 43) Rosendhal H. and Kivinen S.: Routine ultrasound screening for early detection of small for gestational age fetuses. *Obstet. Gynecol.*, 1988.
- 44) Larsen T., Larsen J.F., Petersen S. et al: Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1992.
- 45) Bracalente G., D'Ottavio G., Periti E., Ferrazzi E., Torcia F., Valensise H. e Viora E.: Risultati del Gruppo di Studio SIEOG: Screening del ritardo di crescita intrauterino. ECO '94. Atti Congresso Nazionale SIEOG. CIC Edizioni Internazionali, Roma 1994.
- 46) Baschat A. Fetal growth restriction-from observation to intervention. *J Perinat Med* 2010.
- 47) Bamberg C, Kalache KD. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2004.
- 48) Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011.
- 49) Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2007.

- 50) Murata S, Nakata M, Sumie M et al. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2011.
- 51) Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Longitudinal changes in uterine,umbelical and fetal cerebral doppler indices in late-onset small for gestation age fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2011.
- 52) Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Seminars in Perinatology 2004.
- 53) Parazzini F, Cortinovia I, Bortolus R et al. Standard di peso alla nascita in Italia. Ann Ost Gin Med Perin 1991.