

CLAUDIO GIORLANDINO

TRATTATO DI OSTETRICIA E MEDICINA MATERNO-FETALE

*Diagnosi prenatale, fisiopatologia e clinica
della gravidanza e dello sviluppo fetale*

IN COLLABORAZIONE CON LAURA D'EMIDIO E ALVARO MESORACA



VOLUME I

***Fondamenti biologici, genetici
e placentari della gravidanza***

*Dall'impianto alla diagnosi prenatale:
basi fisiopatologiche, storiche e metodologiche*



ALTAMEDICA
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

CLAUDIO GIORLANDINO

TRATTATO DI OSTETRICIA E MEDICINA MATERNO-FETALE

Fisiopatologia, diagnosi prenatale e clinica
della gravidanza e dello sviluppo fetale

OPERA IN 5 VOLUMI

VOLUME I

Fondamenti biologici, genetici e placentari della gravidanza

Dall'impianto alla diagnosi prenatale: basi fisiopatologiche, storiche e metodologiche

in collaborazione con Laura D'Emidio e Alvaro Mesoraca



ALTAMEDICA
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE



ALTAMEDICA
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Autore: Claudio Giorlandino
Editore: Altamedica Pubblicazioni Scientifiche
Progetto grafico e impaginazione: Alessandra Vallera
Stampato da: Solari Grafiche srl, Roma
Prima edizione 2026
ISBN: 979-12-985482-2-0
© 2026 Altamedica Pubblicazioni Scientifiche

Tutti i diritti riservati. È vietata la riproduzione, anche parziale, con qualsiasi mezzo senza autorizzazione scritta dell'editore.

Altamedica Pubblicazioni Scientifiche è un marchio di Artemisia SpA
Viale Liegi 41, 00198 Roma
info@pubblicazioniscientifiche.it

Presentazione
*di Prof. Paolo Scollo**

Nella storia della medicina esistono opere che nascono per rispondere a esigenze contingenti e opere che, invece, sono destinate a lasciare un segno duraturo.

I trattati appartengono a questa seconda categoria.

Essi non rappresentano soltanto una sistematica raccolta di conoscenze, ma testimoniano un preciso momento dell'evoluzione di una disciplina: il punto d'incontro tra esperienza clinica, rigore scientifico e responsabilità culturale.

L'inarrestabile processo di specializzazione che ha caratterizzato la medicina contemporanea ha prodotto risultati straordinari, consentendo progressi impensabili fino a pochi decenni fa. Tuttavia, tale evoluzione ha inevitabilmente favorito una crescente frammentazione del sapere, ogni professionista osserva la realtà attraverso la lente della propria competenza specialistica, mentre diventa sempre più difficile conservare una visione organica dell'intero panorama disciplinare.

In questo contesto, la realizzazione di un trattato assume un valore che trascende la semplice attività editoriale. Essa rappresenta un'opera di sintesi, di ricomposizione e di trasmissione del sapere; un tentativo di restituire unità a conoscenze sempre più vaste e articolate, offrendo al lettore una prospettiva coerente e approfondita.

L'opera che il lettore ha tra le mani si inserisce pienamente in questa tradizione. L'ampiezza dei temi affrontati, la struttura articolata dei contenuti e la profondità dell'analisi testimoniano una scelta culturale oggi sempre più rara: quella di costruire un progetto editoriale destinato a durare nel tempo, concepito non per inseguire l'attualità del momento, ma per costituire un riferimento stabile e autorevole nel campo della medicina della riproduzione, della gravidanza e della medicina materno-fetale.

La produzione richiede anni di studio, una costante capacità di aggiornamento, un'attenta selezione critica della letteratura internazionale, una consolidata esperienza clinica e, soprattutto, una visione sufficientemente ampia da distinguere ciò che è destinato a rimanere da ciò che appartiene alle inevitabili contingenze culturali e scientifiche di un'epoca.

Particolarmente significativa appare la scelta di realizzare un lavoro di tale respiro in un'epoca dominata dalla consultazione rapida, dalle sintesi operative e dalla frammentazione dell'informazione. Investire nella costruzione di un trattato organico e sistematico significa riaffermare il valore dello studio approfondito, della riflessione critica e della continuità culturale che da sempre caratterizzano la migliore tradizione accademica.

Ogni disciplina scientifica cresce attraverso il dialogo costante tra innovazione e memoria. L'innovazione consente il progresso; la memoria preserva il significato del percorso compiuto. I trattati hanno storicamente assolto questa funzione: raccolgono il sapere di una generazione e lo consegnano a quelle successive, garantendo continuità alla conoscenza pur nel continuo mutamento delle acquisizioni scientifiche.

Questo contributo scientifico editoriale non si rivolge esclusivamente agli specialisti già esperti,

ma rappresenta anche uno strumento di formazione per i giovani medici, un riferimento per le scuole di specializzazione, un supporto per i professionisti che desiderano approfondire la disciplina con metodo rigoroso e una testimonianza concreta del livello di sviluppo raggiunto oggi dalla medicina materno-fetale.

In un tempo in cui la velocità dell'informazione rischia talvolta di prevalere sulla profondità della conoscenza, opere come questa ricordano il valore della riflessione, della sistematizzazione del sapere e della responsabilità scientifica. È questo, in definitiva, il contributo più prezioso che un importante e completo trattato può offrire alla comunità medica e alle generazioni future.

Nel rivolgere un convinto apprezzamento al Prof. Claudio Giorlandino, massimo esperto nel campo dell'ostetricia e della medicina materno-fetale, autore di quest'opera, e ai collaboratori Laura D'Emidio e Alvaro Mesoraca, per l'impegno e la visione che hanno reso possibile questo lavoro, si auspica che esso possa favorire una medicina sempre più consapevole, capace di trasformare l'informazione in conoscenza, la conoscenza in giudizio clinico e il giudizio clinico in cura responsabile.

**Professore ordinario di Ginecologia e Ostetricia
 Rettore della Libera Università degli Studi di Enna "Kore"*

Prefazione

Questo è il mio diciassettesimo lavoro editoriale. Segue l'ultimo di oltre un anno: il *Trattato di Diagnosi Prenatale*, oggi esaurito alle stampe.

Tale opera precede, nella lenta realizzazione, il già citato trattato ed ha visto revisioni e ampliamenti senza fine, lavorandoci tutti i giorni (e diverse notti), con la mano sulla tastiera e gli occhi e le orecchie nella professione dove tutti gli argomenti trattati hanno trovato la loro origine e la loro ragione.

Mi sono domandato, quando ho cominciato a lavorarci, perché lo facessi e soprattutto perché mi gettassi nella realizzazione di un'opera così impegnativa di Ostetricia e Medicina Materno-fetale. Orbene, mi son detto, c'è un momento, nella vita di un clinico, in cui ci si rende conto che il modo in cui si sono sempre fatte le cose non è necessariamente il modo migliore. Un momento dove le proprie idee, esperienze e verifiche hanno preso forma e chiarezza e si sente la necessità di condividerle.

Non perché si sia sbagliato, ma perché la conoscenza è andata avanti, silenziosamente, inesorabilmente, mentre si era impegnati a lavorare. Quel momento, per me, si è ripetuto molte volte nel corso di una lunga carriera in ostetricia e medicina materno-fetale. Ed è stato ogni volta insieme un disagio e una gioia: il disagio di dover rivedere qualcosa che credevo acquisito, la gioia di scoprire che la disciplina che avevo scelto non smetteva mai di sorprendermi.

Questo mio ultimo libro nasce da quella tensione. Nasce da anni trascorsi a fianco di donne in gravidanza, di feti che crescevano o non crescevano come avrebbero dovuto, di placente che raccontavano storie di adattamento e di fallimento. Nasce dalle domande dei colleghi più giovani, quelle domande che sembrano elementari e invece toccano il nucleo di tutto. Nasce, lo dico senza falsa modestia, da una passione per questa disciplina che gli anni non hanno consumato, semmai approfondito.

L'ostetricia è una delle medicine più antiche del mondo e una delle più recenti. Antica perché l'accompagnamento al parto è forse il primo gesto di cura della storia umana; recentissima perché la fisiopatologia che oggi ci permette di capire davvero cosa accade nell'unità materno-feto-placentare è figlia degli ultimi due decenni di ricerca. Questa convivenza tra antichità e novità è ciò che la rende, a mio avviso, la specialità più affascinante della medicina: ogni gravidanza è un evento che ripete se stesso da millenni e che tuttavia è, ogni volta, biologicamente unico, clinicamente irripetibile, umanamente straordinario.

Ho scritto questo trattato con il desiderio di trasmettere non soltanto nozioni, ma un modo di ragionare. **Un modo che mette la fisiopatologia al centro di ogni decisione clinica**, che non si accontenta del *cosa fare* ma pretende di capire il *perché*. Un modo che rispetta le linee guida senza esserne schiavo, che usa l'evidenza scientifica come bussola e non come ancora. Se riuscirà a trasmettere anche solo una parte di questa inquietudine intellettuale ai colleghi più giovani, avrà già raggiunto il suo scopo più importante.

L'Autore

Ringraziamenti

Diciassettesima opera a stampa. Detto così, suona come un numero. Vissuto, è una vita intera: decenni di studio, di ambulatorio, di sala parto, e di notti a scrivere quando il giorno non bastava, di dubbi scientifici che diventavano capitoli, di domande dei giovani colleghi che diventavano libri. Se mi guardo indietro, non vedo una bibliografia ma una conversazione lunga oltre quarant'anni con la medicina materno-fetale e con le persone che l'hanno condivisa con me.

Un tempo avrei reso omaggio ai Maestri. È la tradizione, ed è una tradizione nobile. Ma i veri Maestri ognuno di noi se li porta dentro, taciturni e necessari, e non hanno bisogno di essere nominati per essere presenti. Oggi sento di dover volgere lo sguardo dall'altra parte: verso chi è venuto dopo, verso chi ha scelto di restare, verso chi ha trasformato una Scuola in una famiglia scientifica.

Questo libro è dedicato ai miei allievi. Non a tutti in modo generico, la genericità è una forma elegante di dimenticanza, ma in particolare a quelli che, tra le centinaia che hanno attraversato la nostra Scuola, hanno scelto di non andarsene del tutto: quelli che sono rimasti vicini, che continuano a condividere l'entusiasmo per lo studio e l'esigenza della professione, che mi hanno dato più di quanto abbiano mai ricevuto. Sono loro il mondo in cui mi riconosco meglio.

La nostra Scuola ha formato centinaia di ginecologi e ostetrici nel corso dei decenni. Molti di loro operano oggi in strutture importanti, in Italia e all'estero; molti hanno costruito percorsi propri, autonomi, degni di rispetto e ammirazione. A tutti loro va un pensiero affettuoso e un senso di orgoglio che non sarebbe onesto nascondere. Una scuola si misura da ciò che è capace di mandare nel mondo, e ciò che il mondo ci ha restituito è stato generoso.

Ma i ringraziamenti veri, quelli che vengono dal profondo, appartengono a chi ha lasciato un segno non soltanto professionale. Li cito nell'unico ordine che non ammette gerarchia: l'alfabeto.

Alvaro Mesoraca. Ricercatore di rara intelligenza, capace di muoversi con uguale padronanza nel territorio della biologia molecolare e in quello della clinica. A lui e alla sua Scuola di genetisti e biologi devo la solidità scientifica di molte delle pagine di questo trattato: il ponte tra le basi genetiche della malattia e il loro riscontro diagnostico è stato costruito, in larga misura, con la sua competenza e la sua generosità intellettuale.

Assunta Lipa. Ginecologa di grande affidabilità e autentica passione clinica. Nel campo della medicina della riproduzione e della fecondazione assistita ha saputo unire il rigore scientifico alla capacità di stare accanto alle coppie nei momenti più fragili, regalando a molti la possibilità di diventare genitori. La sua opera è una testimonianza di come la scienza possa farsi speranza senza perdere la propria serietà.

Chiara Pasquale. Brillante, determinata, animata da uno spirito di ricerca che non si accontenta mai della risposta già trovata. Ha portato nella medicina della riproduzione una vivacità intellettuale e una capacità innovativa che sono il marchio dei talenti autentici. La sua energia ha aperto orizzonti che altri ancora devono esplorare.

Claudio Coco. Caro Claudio: ci sono persone che illuminano i passaggi difficili con la sola forza dell'intelligenza. Tu sei una di queste. La tua genialità, la tua velocità di pensiero, la tua capacità di sciogliere nodi che sembravano insolubili hanno segnato il nostro percorso scientifico per decenni. Dietro ogni traguardo condiviso c'è anche la tua mente.

Francesco Pignataro. Il grande Francesco. Medico visionario nel senso più nobile del termine: non chi ignora la realtà, ma chi la legge in anticipo. La sua padronanza delle tecnologie più avanzate e la sua capacità di spingere oltre i confini del già noto hanno dato al nostro lavoro un'impronta che si riconosce ancora oggi.

Lucia Mangiafico. Energia, entusiasmo, una positività che non è superficialità ma forza vera. Lucia ha il raro dono di rendere il lavoro collettivo più leggero senza renderlo meno serio, di trasformare ogni sfida in un'occasione di crescita condivisa. Il gruppo è stato migliore perché lei c'era.

Laura D'Emidio. La mia cara Laura. Poche persone uniscono come lei la dolcezza alla fermezza, la sensibilità clinica alla precisione metodologica. Il suo lavoro scientifico, oltre alle sue critiche attente e scrupolose durante la stesura di questo trattato sono state per me più preziose di molti consensi: chi sa leggere un testo con occhi veri è un dono raro, e lei è così.

Marialuisa Mastrandrea. Il rigore come forma di rispetto: per il paziente, per la scienza, per il collega. Marialuisa ha rappresentato, in ogni momento difficile, la certezza che nulla venisse lasciato al caso. Il suo approccio metodico e la sua capacità di affrontare con serietà ogni dubbio diagnostico sono stati un punto fermo di cui ho sentito il valore ogni volta.

Maurizio Giorlandino. Cugino, fratello, uniti anche professionalmente, non trovo la parola giusta per descrivere questo sentimento. Insieme abbiamo attraversato momenti difficili e grandi soddisfazioni, superando il dubbio scientifico e raggiungendo la soddisfazione del risultato. La sua lucidità, il suo rigore, il suo affetto fraterno sono stati per me, in ogni stagione, un faro affidabile.

Raffaella Raffio. Straordinaria sensibilità clinica e un bagaglio culturale che si sente in ogni sua parola. Raffaella ha aggiunto a questo lavoro quella profondità umana senza la quale la medicina rischia di essere ottima tecnica e poco altro. Le pagine nelle quali si riconosce la sua impronta sono, non a caso, tra le più vive.

Roberto Vigna e Vincenzo Milite. La solidità silenziosa su cui si regge ogni struttura che dura. La loro competenza diagnostica, il loro impegno instancabile e la loro continuità di presenza hanno garantito al gruppo una qualità di lavoro che si misura nei risultati, ma che affonda le radici nella dedizione quotidiana. A loro va la mia stima e la mia gratitudine più sincera.

Un ringraziamento particolare va infine al **Prof. Aldo Eugenio Calogero**, Professore Ordinario di Endocrinologia presso l'Università degli Studi di Catania e Direttore della Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, per l'eccellente revisione dei capitoli di sua competenza nel quarto volume dell'opera, dedicati al dismetabolismo, al diabete e alle ripercussioni sul feto, nonché all'uso razionale degli antidiabetici in gravidanza.

Concludo ringraziando **Alessandra Vallera**, professionista capace di unire precisione editoriale, sensibilità grafica e chiarezza comunicativa. A lei devo un lavoro paziente e accurato di revisio-

ne, coordinamento e cura redazionale, che ha accompagnato quest'opera nella sua costruzione. Con attenzione al dettaglio e profondo rispetto per il contenuto scientifico, ha contribuito a dare forma, ordine e coerenza a materiali ampi e stratificati, rendendo il trattato più chiaro, armonico e unitario, senza tradirne il rigore e la profondità.

Questo trattato è il nostro viaggio raccontato. Non mio: nostro. Perché un libro di medicina non nasce mai da una sola mente, per quanto laboriosa, ma dall'intreccio di esperienze, di confronti, di errori condivisi e di intuizioni che arrivano spesso da chi ti pone la domanda giusta al momento giusto. Ogni allievo che mi ha chiesto perché invece di accontentarsi del come ha messo un mattone in questo edificio senza saperlo.

Di nessuno di loro si consideri l'ordine in cui li ho citati: l'alfabeto non misura l'affetto, né l'importanza. Misura soltanto la mia riluttanza a costruire gerarchie tra persone a cui devo, in modi diversi, una parte di me.

«Se è vero, ed è vero, che ogni opera nasce dalla sinergia, questa è la nostra: un mosaico di passione, dedizione e visione che, tenuto insieme, ha saputo dare i suoi frutti.»

Claudio

Introduzione

Un trattato per l'ostetricia del nostro tempo

L'ostetricia contemporanea non è più soltanto la disciplina che accompagna la gravidanza e assiste il parto. È divenuta, progressivamente, una medicina della vita nascente, del genoma, dell'ambiente intrauterino, della placenta, della programmazione biologica, del rischio futuro e della responsabilità clinica. In essa confluiscono oggi embriologia, genetica, epigenetica, immunologia, endocrinologia, emodinamica, ecografia avanzata, chirurgia fetale, neonatologia, neurologia dello sviluppo, oncologia, farmacologia, psichiatria perinatale, etica clinica e medicina legale.

Nessun'altra area della medicina conserva con altrettanta evidenza il legame fra un evento apparentemente limitato nel tempo come la gravidanza, e la traiettoria biologica di un individuo lungo l'intero arco della vita. La gestazione non è soltanto il periodo che precede la nascita: è una fase decisiva di costruzione biologica, di adattamento, di vulnerabilità e di prevenzione. Nel grembo materno si definiscono non solo la crescita e la morfologia fetale, ma anche molte delle premesse metaboliche, immunitarie, cardiovascolari e neuropsichiche dell'individuo futuro.

Questo trattato nasce da tale consapevolezza. Non è stato concepito come un manuale rapido, né come una raccolta di nozioni destinate alla sola preparazione dell'esame universitario. È, piuttosto, un'opera accademica di riferimento: un trattato di ostetricia e medicina materno-fetale moderna, organizzato per offrire al lettore non soltanto informazioni, ma strumenti di interpretazione.

La sua ambizione è restituire all'ostetricia la sua interezza: dalla biologia dell'impianto alla diagnosi prenatale, dalla placenta alla crescita fetale, dalla genetica alla patologia d'organo, dalla flussimetria al monitoraggio, dalla gravidanza gemellare alle infezioni congenite, dall'imprinting materno al neurosviluppo, dalla prematurità alla competenza a nascere, dalla tecnica del parto alla chirurgia ostetrica, dalla gestante oncologica alla responsabilità professionale del medico che informa, decide e cura.

La completezza, tuttavia, non va intesa come accumulo enciclopedico. Un'opera completa non è quella che elenca tutto, ma quella che consente di collegare ciò che altrimenti resterebbe frammentato. La gravidanza non può essere compresa separando la madre dal feto, il dato ecografico dal genoma, la patologia fetale dall'ambiente biologico materno, il parto dalla storia intrauterina che lo precede, la decisione clinica dalla sua responsabilità etica e giuridica.

La modernità di questo trattato è precisamente in questo: proporre una visione integrata dell'ostetricia come scienza clinica della relazione materno-feto-placentare, ma anche come medicina dell'origine, della previsione, della prevenzione e della cura responsabile.

Dall'informazione alla conoscenza: il paradosso dell'era digitale

Viviamo in un'epoca in cui l'informazione medica è più accessibile di quanto lo sia mai stata nella storia. Trial randomizzati, meta-analisi, linee guida, consensus internazionali, webinar, banche dati, piattaforme digitali e sistemi di supporto decisionale sono disponibili in tempo reale. Eppure, proprio questa abbondanza ha prodotto un paradosso: l'informazione è aumentata, ma la conoscenza profonda rischia di indebolirsi.

Il giovane medico dispone di molte risposte, ma spesso di pochi modelli interpretativi. Conosce protocolli, soglie, algoritmi e raccomandazioni, ma non sempre il razionale biologico che li sostiene. Sa quando eseguire un esame, ma non sempre sa perché quell'esame sia davvero necessario; sa applicare una linea guida, ma non sempre riconosce il caso in cui la linea guida debba essere interpretata, adattata, talvolta superata dalla complessità clinica.

La medicina materno-fetale non può accontentarsi di una competenza puramente procedurale. Il clinico che applica correttamente un protocollo, ma non comprende il meccanismo fisiopatologico che lo giustifica, resta vulnerabile davanti al caso atipico, alla presentazione incompleta, alla contraddizione fra esami, al feto che non segue lo schema atteso, alla placenta che annuncia una complicanza prima che la clinica la renda evidente.

In ostetricia, dove l'evoluzione degli eventi può essere rapida e la responsabilità coinvolge due vite, la differenza fra eseguire e comprendere non è accademica: è clinica, prognostica, comunicativa e medico-legale.

Per questo l'impostazione dell'opera è dichiaratamente fisiopatologica. Prima della classificazione viene il meccanismo; prima della soglia decisionale viene il razionale; prima della procedura viene il significato biologico dell'evento che si osserva.

La fisiopatologia non è qui una premessa teorica, ma il linguaggio stesso della clinica. È ciò che permette di interpretare la preeclampsia come malattia sistemica e placentare, il FGR come esito di molte vie patogenetiche differenti, il diabete gestazionale come ambiente metabolico capace di programmare il feto, l'infezione congenita come diagnosi differenziale rispetto alla malformazione genetica, il neurosviluppo come risultato di una complessa interazione fra genoma, immunità, folati, placenta e ambiente materno.

L'unità materno-feto-placentare come asse dell'opera

Il filo conduttore del trattato è l'idea che madre, feto e placenta non costituiscano tre entità separate, ma un unico sistema biologico dinamico. Ogni perturbazione materna modifica l'ambiente fetale; ogni alterazione placentare condiziona la crescita, l'ossigenazione, la nutrizione e la programmazione del nascituro; ogni segnale fetale interagisce con la fisiologia materna.

L'ostetricia moderna deve dunque essere pensata come medicina di sistema, capace di leggere simultaneamente l'organo placentare, il corpo materno e il fenotipo fetale. In questa prospettiva, la placenta occupa una posizione centrale. Non è un semplice filtro, né un organo di scambio passivo. È un organo

endocrino, immunologico, vascolare e metabolico, capace di tradurre le condizioni materne in segnali biologici fetali.

Dalla trofoblastizzazione alla placenta insufficiente, dal distacco alla placenta previa e accreta, dalle basi infiammatorie del danno placentare ai meccanismi di restrizione di crescita, l'intera medicina materno-fetale trova nella placentologia una delle sue chiavi interpretative essenziali.

A questa visione si aggiunge il paradigma delle origini evolutive della salute e della malattia. Il concetto di DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) non rappresenta un capitolo accessorio, ma una svolta culturale: ciò che accade in utero può lasciare tracce biologiche durature nella traiettoria metabolica, immunitaria, cardiovascolare e neuropsicologica dell'individuo.

La gravidanza diventa così una finestra di prevenzione primaria. Il controllo dell'ipertensione, del diabete, dell'autoimmunità, delle infezioni, dell'esposizione a farmaci e sostanze, dello stress, dell'assetto nutrizionale, dei folati e delle condizioni neuropsichiatriche materne non riguarda soltanto l'esito perinatale immediato, ma la salute futura del bambino.

Una struttura in cinque volumi: dall'origine biologica alla responsabilità professionale

L'architettura dell'opera in cinque volumi risponde a questa esigenza di ordine, completezza e leggibilità. La vastità dei contenuti non viene compressa in un unico corpo indistinto, ma distribuita in una sequenza editoriale coerente, nella quale ogni volume possiede una funzione precisa e, al tempo stesso, contribuisce a un discorso unitario.

*Il **primo volume**, dedicato ai fondamenti biologici, genetici e placentari della gravidanza, affronta l'origine del processo ostetrico: l'impianto, l'aborto, le perdite riproduttive, la diagnosi prenatale, la genetica, l'utero e la placenta. È il volume delle basi, ma non nel senso elementare del termine: è il luogo in cui vengono definite le categorie interpretative senza le quali il resto dell'opera perderebbe profondità. L'impianto, la flogosi asettica, la poliabortività, l'aborto genetico, il NIPT, le tecniche invasive, la terapia fetale e la patologia placentare vengono collocati in una cornice storica, biologica e metodologica.*

*Il **secondo volume** sviluppa la crescita fetale, la sorveglianza e la fisiologia funzionale materno-fetale. Biometria, curve di crescita, SGA, FGR, ipertensione, monitoraggio, endocrinologia, ematologia e flussimetria sono affrontati come parti di un unico problema clinico: comprendere se il feto stia crescendo, ricevendo ossigeno, adattandosi o entrando in una traiettoria di rischio. La flussimetria, in particolare, non è trattata come semplice tecnica diagnostica, ma come linguaggio emodinamico della medicina fetale.*

*Il **terzo volume** è dedicato alle esposizioni materne, alla gravidanza gemellare e alla diagnosi della patologia fetale. Nutrizione, supplementazione, iper-supplementazione, sostanze d'abuso, alcol, fumo, nicotina, gemellarità, patologia del sistema nervoso centrale, anomalie d'organo, patologie polmonari, displasie, ambiguità sessuali, tumori fetali e cardiopatie compongono una grande sezione diagnostica, nella quale l'immagine ecografica deve essere sempre ricondotta al dubbio clinico, alla genetica, alla prognosi e alla comunicazione con la coppia.*

*Il **quarto volume** rappresenta una delle parti più innovative dell'opera: infezioni, patologia materna ad alto rischio, imprinting e neurosviluppo. Qui il trattato assume una fisionomia particolarmente attuale. Le infezioni congenite vengono considerate anche nel loro rapporto differenziale con le malformazioni genetiche; gli stati ipertensivi, la preeclampsia, la sindrome HELLP, l'epatogestosi, il diabete e il dismetabolismo sono letti nelle loro conseguenze fetali; l'imprinting materno, l'immunità, l'ipertermia, l'ipotermia, il dolore, lo stress, i folati, la cerebral folate deficiency e i disturbi dello spettro autistico sono integrati in una visione che collega gravidanza, sviluppo cerebrale e traiettorie postnatali.*

*Il **quinto volume** conduce il lettore negli scenari clinici della gravidanza, nella medicina perinatale, nel parto e nella responsabilità professionale. Farmaci, malattie respiratorie, dermatosi, mood disorders, psicofarmacologia perinatale, embolia di liquido amniotico, maturità polmonare, prematurità, gravidanza oltre il termine, parto fisiologico e distocico, induzione, parto podalico, parto operativo, emorragia postpartum, taglio cesareo, chirurgia conservativa, gestante oncologica, etica, comunicazione e medicina difensiva vengono collocati entro una stessa cornice: decidere bene, informare bene, agire con competenza, aggiornarsi come dovere professionale.*

In questo senso, il percorso dell'opera non procede semplicemente dal concepimento alla nascita, ma dall'origine biologica alla responsabilità clinica. È un itinerario che parte dall'impianto e arriva alla decisione medica, attraversando tutte le dimensioni della medicina materno-fetale: biologica, diagnostica, terapeutica, chirurgica, comunicativa, etica e giuridica.

Diagnosi prenatale, genetica ed ecografia: dalla visione al significato

Una parte essenziale dell'opera è dedicata alla diagnosi prenatale, non intesa come semplice insieme di tecniche, ma come forma avanzata di ragionamento clinico. L'ecografia, la genetica, il NIPT, gli screening biochimici, le indagini invasive e l'analisi del fenotipo fetale costituiscono oggi un unico territorio diagnostico.

Il dato ecografico non è mai soltanto un'immagine. È un segno. E, come ogni segno medico, deve essere collocato in un contesto: epoca gestazionale, storia familiare, rischio genetico, crescita, liquido amniotico, placenta, flussimetria, eventuali anomalie associate, prognosi e possibilità di approfondimento. Il dubbio ecografico è spesso il primo momento di una diagnosi complessa, ma anche il punto più delicato della relazione con la coppia.

Per questo l'opera dedica ampio spazio alle patologie del sistema nervoso centrale fetale, alle cardiopatie, alle anomalie d'organo e di distretto, alle displasie scheletriche, alle patologie polmonari, renali, addominali, sessuali e tumorali. Non si tratta di descrivere soltanto ciò che si vede, ma di insegnare a pensare ciò che quell'immagine può significare.

La medicina prenatale moderna richiede infatti una doppia competenza: tecnica e interpretativa.

La prima permette di ottenere una buona immagine; la seconda consente di attribuirle un significato. Senza la seconda, anche la migliore tecnologia rischia di produrre solo una diagnostica apparente.

Un trattato visuale, interpretativo e interdisciplinare

La medicina contemporanea non può più essere trasmessa soltanto attraverso il testo lineare. L'ostetricia, più di altre discipline, vive di immagini: ecografie, curve, flussi, biometrie, tavole anatomiche, schemi placentari, algoritmi decisionali, mappe fisiopatologiche, tracciati cardiocografici, diagrammi emodinamici, rappresentazioni del parto e della chirurgia.

Per questo l'opera è pensata anche come trattato visuale. L'ampia e puntuale iconografia non ha una funzione decorativa, ma cognitiva: aiuta a vedere ciò che il testo spiega, a ordinare ciò che la clinica presenta in modo confuso, a trasformare un dubbio diagnostico in un percorso ragionato.

Tavole, flow-chart, algoritmi, diagrammi e immagini ecografiche devono accompagnare il lettore lungo tutto il percorso: dall'impianto alla placenta, dalla flussimetria al FGR, dal dubbio ecografico del sistema nervoso centrale alle cardiopatie fetali, dalla terapia fetale alla gestione del parto, dalla maturità polmonare alla prematurità, dalla chirurgia ostetrica alla responsabilità professionale.

In questo senso il trattato non mira soltanto a essere letto, ma consultato, studiato, discusso, utilizzato come strumento di lavoro nelle scuole di specializzazione, nei reparti, nei corsi di aggiornamento, nella formazione continua.

La sua natura interdisciplinare è inevitabile. La medicina materno-fetale non appartiene più a un solo sapere: richiede il dialogo fra ostetrico, genetista, ecografista, neonatologo, immunologo, endocrinologo, cardiologo fetale, neurologo dello sviluppo, psichiatra perinatale, anestesista, chirurgo, oncologo, bioeticista e medico legale. L'opera cerca di offrire un linguaggio comune a questa complessità, evitando sia la semplificazione scolastica sia l'autoreferenzialità specialistica.

La clinica come giudizio: oltre la linea guida

Uno dei temi trasversali dell'opera è il rapporto fra evidenza scientifica, linee guida e personalizzazione della cura. La medicina moderna ha bisogno di raccomandazioni condivise, ma non può ridursi alla loro applicazione automatica. La linea guida orienta, ma non sostituisce il giudizio clinico; protegge dal comportamento arbitrario, ma non elimina la necessità di interpretare il caso concreto.

Questo principio è particolarmente vero in medicina materno-fetale, dove molte decisioni devono tenere insieme dati incompleti, rischi probabilistici, aspettative familiari, limiti diagnostici, tempi biologici e responsabilità professionale. La gravidanza è una condizione fisiologica, ma anche un territorio in cui la fisiologia può trasformarsi rapidamente in patologia. Il parto è un evento naturale, ma può richiedere una decisione tecnica immediata. Il feto è un paziente, ma non può parlare. La madre è paziente e ambiente biologico, persona autonoma e parte di una relazione unica.

*Per questo l'ostetrico moderno deve essere formato non soltanto a sapere **che cosa fare**, ma a comprendere **perché farlo, quando farlo, come comunicarlo e con quale responsabilità**.*

La parte finale dell'opera, dedicata alla comunicazione, all'etica, alla medicina difensiva e al mancato aggiornamento, non costituisce dunque un'aggiunta esterna alla clinica. Ne rappresenta il compimen-

to. Perché una medicina tecnicamente avanzata, ma incapace di informare, ascoltare, documentare e assumere decisioni proporzionate, resta incompleta.

A chi si rivolge quest'opera

Il destinatario naturale di questo trattato è **il medico in formazione specialistica in ginecologia e ostetricia**, ma non lo studente che cerca soltanto una sintesi per superare un esame. Il lettore ideale è chi desidera comprendere la disciplina nella sua profondità, costruire modelli mentali solidi, imparare a collegare il dato biologico al segno clinico, l'immagine ecografica alla prognosi, la linea guida alla sua ragione scientifica.

L'opera si rivolge anche **allo specialista esperto**, che avverte quanto rapidamente stia cambiando la medicina materno-fetale. In considerazione della straordinaria velocità con cui, negli ultimi anni, le conoscenze scientifiche hanno trasformato l'interpretazione della gravidanza, il trattato si propone come una base aggiornata, organica e razionale da cui lo specialista e lo specializzando possano ripartire per orientarsi nella complessità della disciplina.

I temi affrontati vengono ricondotti a una visione unitaria del rapporto tra madre, feto e placenta, superando una concezione frammentaria della gravidanza e offrendo una lettura coerente delle nuove acquisizioni scientifiche. In tale prospettiva, l'opera si pone come uno strumento essenziale per comprendere quegli ambiti che hanno modificato profondamente la visione contemporanea della gestazione, non più intesa soltanto come evento biologico da monitorare, ma come fase decisiva della vita umana.

Restare aggiornati non significa soltanto conoscere l'ultima raccomandazione, ma possedere le categorie per capire perché le raccomandazioni cambiano. Significa essere capaci di interpretare la novità senza subirla, di integrare la tecnologia senza esserne dominati, di usare la genetica senza dimenticare la clinica, di applicare la linea guida senza rinunciare al giudizio medico.

Infine, questo trattato si rivolge **alle biblioteche universitarie, alle scuole di specializzazione, ai centri di medicina materno-fetale, ai professionisti che cercano un'opera consultativa e autorevole**. Non vuole competere con i manuali brevi, né sostituire i protocolli locali. Vuole offrire qualcosa di diverso: una visione organica, fisiopatologica, clinica, visuale e responsabile dell'ostetricia contemporanea.

Una nota conclusiva

Ogni grande trattato medico nasce da una convinzione: che la conoscenza, quando è ordinata, interpretata e trasmessa con rigore, migliori la qualità della cura. In ostetricia questa convinzione assume un significato particolare, perché ogni decisione riguarda una relazione biologica e umana unica: la madre, il feto, la famiglia che attende, il medico che osserva, informa e sceglie.

Questo trattato è un invito a non ridurre la gravidanza a una sequenza di controlli, il feto a un insieme di misure, la placenta a un referto istologico, il parto a un atto tecnico, la linea guida a un automatismo difensivo. È un invito a pensare l'ostetricia come una medicina completa, moderna e responsabile: capace di diagnosi, ma anche di interpretazione; capace di tecnologia, ma anche di cultura; capace di agire nel presente, ma consapevole che molte traiettorie della salute futura iniziano prima della nascita.

Se il lettore, attraversando questi cinque volumi, troverà non solo risposte ma nuove domande, non solo procedure ma razionali, non solo immagini ma significati, allora lo scopo dell'opera sarà raggiunto.

Perché la medicina materno-fetale più avanzata non è quella che conosce più dati, ma quella che sa trasformare i dati in conoscenza, la conoscenza in giudizio clinico e il giudizio clinico in cura responsabile.

VOLUME I

Fondamenti biologici, genetici e placentari della gravidanza

Dall'impianto alla diagnosi prenatale: basi fisiopatologiche, storiche e metodologiche

PARTE PRIMA

Impianto, aborto e perdite riproduttive

Capitolo I	Fisiopatologia dell'impianto gestazionale
Capitolo II	Impianto fisiologico e fisiologia asettica
Capitolo III	La minaccia d'aborto, tra mito, realtà e sovradiagnosi
Capitolo IV	Attività ed intimità: criteri di fisiopatologia e clinica dal primo trimestre
Capitolo V	Poliabortività
Capitolo VI	Aborti da causa genetica
Capitolo VII	Ecomorfologia dell'aborto genetico
Capitolo VIII	Interazioni farmacologiche nel processo di impianto gestazionale

PARTE SECONDA

Fondamenti storici, metodologici e genetici della diagnosi prenatale

Capitolo I	Nascita e sviluppo delle tecniche invasive di diagnosi prenatale
Capitolo II	Nascita e sviluppo delle tecniche di indagine genetica di diagnosi prenatale
Capitolo III	Excursus storico, tecnico e metodologico delle indagini genetiche
Capitolo IV	Rischio di anomalie di specie: dalla vita fetale ai primi tre anni
Capitolo V	Test di screening biochimici ed ecografici
Capitolo VI	NIPT (Non Invasive Prenatal Test)
Capitolo VII	Terapia fetale

PARTE TERZA

L'utero e la placenta

Capitolo I	Fisiopatologia dell'attività contrattile uterina
Capitolo II	Tocolisi in gravidanza
Capitolo III	Processo di trofoblastizzazione della placenta umana
Capitolo IV	Placenta: Organo di Scambio, Sintesi e Regolazione
Capitolo V	Basi infiammatorie del danno placentare
Capitolo VI	Placenta «insufficiente» dalla istologia alla clinica
Capitolo VII	Malattie del trofoblasto
Capitolo VIII	Distacco di placenta
Capitolo IX	Placenta previa
Capitolo X	Placenta accreta spectrum
Capitolo XI	Anomalie morfologiche della placenta, delle membrane e del funicolo

VOLUME II

Crescita fetale, sorveglianza e fisiologia funzionale materno-fetale

Dalla biometria fetale al monitoraggio clinico, endocrino, ematologico e flussimetrico

PARTE QUARTA

Crescita fetale normale e patologica

Capitolo I	Fisiologia dell'accrescimento fetale
Capitolo II	Curve di crescita
Capitolo III	Feto Large for Date
Capitolo IV	Introduzione al ritardo di crescita intrauterino
Capitolo V	Feto SGA
Capitolo VI	Feto FGR
Capitolo VII	Fisiopatologia e terapia dei FGR
Capitolo VIII	Ipertensioni materne e controllo dei FGR
Capitolo IX	Autoimmunità materna ed FGR
Capitolo X	Razionale dei principi dietetici nella restrizione di crescita fetale e nella pre-eclampsia
Capitolo XI	Polidramnios ed oligoidramnios

PARTE QUINTA

Monitoraggio della gravidanza

Capitolo I	Monitoraggio della gestante
Capitolo II	Monitoraggio biochimico del feto
Capitolo III	Cardiotocografia
Capitolo IV	Profilo biofisico fetale
Capitolo V	Impiego dell'USCOM in gravidanza

PARTE SESTA

Endocrinologia materno-fetale

Capitolo I	Ontogenesi endocrina fetale e fisiologia materno_fetale
Capitolo II	Endocrinopatie materne e programmazione fetale
Capitolo III	Clinica del rapporto tiroideo materno-fetale

PARTE SETTIMA

Ematologia materna e fetale

Capitolo I	Eritropoiesi materna e controllo dell'anemia in gravidanza
Capitolo II	Anemie ed emorragie fetali
Capitolo III	Piastrine e trombocitopenia in gravidanza
Capitolo IV	Trombocitopenie fetali
Capitolo V	Alloimmunizzazione materno fetale

PARTE OTTAVA

Flussimetria materna e fetale

Capitolo I	Flussimetria ostetrica: introduzione ad un trattato nel trattato
Capitolo II	Flussimetria fetale
Capitolo III	Flussimetria materna

VOLUME III

Esposizioni materne, gravidanza gemellare e diagnosi della patologia fetale

Dal rischio esogeno alla diagnostica ecografica d'organo, neurologica e cardiaca

PARTE NONA

Ambiente materno, nutrizione e fattori di rischio per lo sviluppo fetale

Capitolo I	Principi nutrizionali in gravidanza
Capitolo II	Principi di corretta Supplementazione in gravidanza[AV1.1]
Capitolo III	Iper-supplementazione tra fisiologia, sovraccarico metabolico e marketing
Capitolo IV	Sostanze d'abuso in gravidanza e danno fetale
Capitolo V	Alcol, fumo e nicotina in gravidanza

PARTE DECIMA

Gravidanza gemellare

Capitolo I	Gemelli: dal Concepimento alla Medicina Prenatale di Precisione
Capitolo II	Trasfusione feto-fetale
Capitolo III	Ritardo selettivo di crescita nei gemelli

PARTE UNDICESIMA

Il dubbio ecografico e la patologia del sistema nervoso centrale fetale

Capitolo I	Dubbio in ecografia fetale
Capitolo II	Aumento della translucenza nucale
Capitolo III	Igroma cistico
Capitolo IV	Capo grande
Capitolo V	Capo piccolo
Capitolo VI	Capo deforme
Capitolo VII	Ipoplasie e le displasie del corpo calloso
Capitolo VIII	Agenesie del corpo calloso
Capitolo IX	Lissencefalie
Capitolo X	Polimicrogirie
Capitolo XI	Schizencefalia
Capitolo XII	Porencefalia
Capitolo XIII	Emimegalencefalia
Capitolo XIV	Megalencefalie
Capitolo XV	Eterotopie
Capitolo XVI	Difetti dei lobi cerebrali
Capitolo XVII	Ventricolomegalie: il dilemma dell'ecografia ostetrica
Capitolo XVIII	Malformazione e sindrome di Arnold-Chiari
Capitolo XIX	Complesso malconformativo di Dandy Walker
Capitolo XX	Anomalie del cervelletto
Capitolo XXI	Anomalie del verme cerebellare
Capitolo XXII	Aplasie e displasie pontocerebellari
Capitolo XXIII	Emorragie e trombosi endocraniche
Capitolo XXIV	Leucomalacie
Capitolo XXV	Malformazioni vascolari cerebrali
Capitolo XXVI	Le oloprosencefalie

PARTE DODICESIMA

Patologie fetali d'organo e di distretto

Capitolo I	Anomalie del volto
Capitolo II	Ecografia dell'addome fetale: natura delle patologie
Capitolo III	Sospetto di displasia scheletrica
Capitolo IV	Displasie renali
Capitolo V	Patologie polmonari
Capitolo VI	Ambiguità sessuali
Capitolo VII	Tumori diagnosticabili

PARTE TREDICESIMA

Cardiopatie fetali

Capitolo I	Disturbi del Ritmo Cardiaco Fetale
Capitolo II	Introduzione alle cardiopatie fetali
Capitolo III	Anomalie delle 4 camere, diagnosi prenatale e counseling
Capitolo IV	Cardiopatie cono-truncali: diagnosi prenatale e counseling
Capitolo V	Anomalie dei grandi vasi: diagnosi prenatale e counseling

VOLUME IV

Infezioni, patologia materna ad alto rischio, imprinting e neurosviluppo

Dalle infezioni congenite alla programmazione fetale: preeclampsia, diabete, immunità, folati e autismo

PARTE QUATTORDICESIMA

Infezioni in gravidanza

Capitolo I	Malformazioni infettive o genetiche?
Capitolo II	Rosolia
Capitolo III	Toxoplasmosi
Capitolo IV	Citomegalovirus
Capitolo V	Complicanze fetali delle epatiti
Capitolo VI	Complicanze fetali dell'HIV
Capitolo VII	Complicanze fetali della sifilide
Capitolo VIII	Complicanze fetali di Chlamydia e Mycoplasma
Capitolo IX	Complicanze da Parvovirus
Capitolo X	Complicanze da Varicella zooster
Capitolo XI	Complicanze da herpes vaginale
Capitolo XII	Infezioni intra-amniotiche
Capitolo XIII	Vaccinazioni ed immunoprofilassi in gravidanza

PARTE QUINDICESIMA

High-risk maternal-fetal scenarios

Capitolo I	Stati ipertensivi in gravidanza e ripercussioni sul feto
Capitolo II	Preeclampsia
Capitolo III	Sindrome HELLP
Capitolo IV	Epatogestosi (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy)
Capitolo V	SIUDS (Sudden Intrauterine Unexplained Death Syndrome.)
Capitolo VI	Sindrome da iperstimolazione ovarica e gravidanza
Capitolo VII	Dismetabolismo, diabete e ripercussioni sul feto
Capitolo VIII	Uso razionale degli antidiabetici in gravidanza

PARTE SEDICESIMA

L'imprinting materno: origini evolutive della salute e della malattia fetale

Capitolo I	Imprinting materno e il paradigma DOHaD
Capitolo II	Sistema immunitario materno ed imprinting fetale
Capitolo III	Impatto dell'ipertermia sulla gravidanza e sull'imprinting fetale
Capitolo IV	Impatto dell'ipotermia sulla gravidanza e sull'imprinting fetale
Capitolo V	Impatto del dolore e dello stress sulla madre e sull'imprinting fetale

PARTE DICIASSETTESIMA

Neurosviluppo e autismo

Capitolo I	I disturbi del neurosviluppo: ASD e Cerebral Folate Deficiency
Capitolo II	I disturbi dello spettro autistico: autoimmunità materna e folati

VOLUME V

Scenari clinici della gravidanza, medicina perinatale, parto e responsabilità professionale

Scenari clinici e patologia materna, prematurità, gravidanza oltre il termine, tecnica del parto, chirurgia ostetrica, oncologia, etica e medicina difensiva

PARTE DICIOTTESIMA

Scenari clinici e patologie materne della gravidanza

Capitolo I	Farmaci in gravidanza
Capitolo II	Malattie respiratorie in gravidanza
Capitolo III	Dermatosi in gravidanza
Capitolo IV	Fisiopatologia e clinica del sistema digestivo in gravidanza
Capitolo V	Mood disorders ed imprinting fetale
Capitolo VI	Psicofarmacologia perinatale: scelta terapeutica in gravidanza e puerperio
Capitolo VII	Embolia di liquido amniotico

PARTE DICIANNOVESIMA

Competenza a nascere e scenari perinatali

Capitolo I	Maturità polmonare e la competenza a nascere
Capitolo II	Minaccia di parto pretermine
Capitolo III	Feto early preterm
Capitolo IV	Feto late preterm
Capitolo V	Gravidanza oltre il termine

PARTE VENTESIMA

Il parto

Capitolo I	Parto Eutocico
Capitolo II	Induzione, maturazione cervicale e stimolazione del travaglio
Capitolo III	Parto podalico
Capitolo IV	Ventosa e Forcipe: indicazioni, uso e disuso
Capitolo V	Parto Distocico
Capitolo VI	Controllo dell'emorragia postpartum
Capitolo VII	LLGG italiane sul parto podalico e sul parto operativo

PARTE VENTUNESIMA

La chirurgia ostetrica

Capitolo I	Principi Generali della Chirurgia in Ostetricia
Capitolo II	Chirurgia Conservativa in Gravidanza
Capitolo III	Il taglio cesareo storia di una conquista e critica di un dogma
Capitolo IV	Il Taglio Cesareo e la Chirurgia del Parto

PARTE VENTIDESIMA

La gestante oncologica

Capitolo I Cancro diagnosticato in gravidanza

Capitolo II Gravidanza dopo il cancro

PARTE VENTITREESIMA

Etica, comunicazione e responsabilità in medicina materno-fetale

Capitolo I Diritto/dovere di informare ed essere informati: l'omissione responsabile

Capitolo II Oltre le linee guida: scienza e personalizzazione delle cure in medicina materno-fetale

Capitolo III Ostetrico-ginecologo di fronte alla medicina difensiva

Capitolo IV Profili di responsabilità del ginecologo nel mancato aggiornamento

TAMDIU DISCENDUM EST,
QUAMDIU VIVAS

Seneca

SOMMARIO

Presentazione di Prof. Paolo Scollo*	VII
Prefazione	IX
Ringraziamenti	X
Introduzione	XIII

PRIMA PARTE

IMPIANTO, ABORTO E PERDITE RIPRODUTTIVE

Capitolo I

FISIOPATOLOGIA DELL'IMPIANTO GESTAZIONALE	49
Sede fisiologica e fasi dell'impianto nella specie umana	49
Finestra d'impianto, fasi dell'annidamento e tolleranza immunologica materno-embryonale	50
L'immunologia della procreazione medicalmente assistita	52
Un ambito segnato da teorie superate	52
L'impianto non è un processo da "disinfiammare"	52
NK uterine, CD56 e CD138: cosa misurano davvero	53
Terapie immunologiche: dal razionale all'endpoint clinico	53
Perché molti biomarcatori promettenti non hanno cambiato la PMA	53
Conclusioni	53
Anomalie della sede d'impianto	54
Utero setto, subsetto e fallimento dell'impianto da alterata vascolarizzazione	54
Polipi endometriali e blocco dell'impianto: meccanismo meccanico, molecolare e immunologico	54
Il paradosso biologico dell'impianto ectopico: l'annidamento nella tuba o nell'addome	55
<i>Riferimenti bibliografici</i>	56

CAPITOLO II

L'IMPIANTO FISIOLOGICO E LA FLOGOSI ASETTICA	59
Introduzione	59
La natura infiammatoria dell'impianto: evidenze a favore della "flogosi controllata"	60
Il paradigma dell'infiammazione sterile	60
L'inflammasoma come mediatore centrale	60
Ulteriore stimolo dell'inflammasoma	62
La piroptosi: "abbattere le pareti" (Gasdermina D)	62
L'invasione e l'impianto	62
Il profilo citochinico pro-infiammatorio iniziale: evidenze cliniche	63
Il controllo della flogosi: meccanismi anti-infiammatori e tolleranza immunologica	63
Il passaggio bifasico: da pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio	63

Il controllo temporale dell'infiammazione deciduale.....	63
Le cellule T regolatorie e la tolleranza materno-fetale.....	64
Il ruolo della placenta nella promozione della tolleranza	65
La decidualizzazione e la produzione di fattori anti-infiammatori	66
Sintesi del nuovo paradigma dell'impianto: un modello bifasico integrato	66
Fase 1: flogosi controllata (Giorni 0-6 post-impianto).....	67
Fase 2: controllo della flogosi (giorni 6+ post-impianto).....	67
Il ruolo critico del timing e dell'equilibrio.....	67
Implicazioni fisiopatologiche e cliniche	67
Considerazioni sul tema	68
L'inflammasoma e i rischi dei corticosteroidi nelle fasi precoci dell'impianto	68
Il ruolo fisiologico dell'inflammasoma nell'impianto embrionale.....	68
Schemi didattici.....	69
I rischi della somministrazione di corticosteroidi nel periodo peri-impianto.....	69
Evidenze cliniche dall'uso in procreazione medicalmente assistita.....	70
Rischi dei glucocorticoidi in gravidanza precoce	72
Rischi a lungo termine dell'esposizione precoce	73
Raccomandazioni cliniche	73
Il microbioma endometriale: fisiologia, disbiosi e reale impatto clinico nella ricettività endometriale	73
Fisiologia dei batteri endometriali	73
Condizioni del microbiota che riducono l'impianto	74
Utilità reale del test vs spinta commerciale: un'analisi critica.....	74
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>76</i>

CAPITOLO III

LA MINACCIA DI ABORTO TRA MITO, REALTÀ E SOVRADIAGNOSI..... 79

SEZIONE I - Minaccia d'aborto: genesi storica, ridefinizione moderna e criteri clinici..... 79

Introduzione: la forza di una diagnosi che spaventa.....	79
Perché la “minaccia d'aborto” è diventata una delle diagnosi più temute in ostetricia	79
Il peso emotivo della parola “aborto” nella comunicazione medica.....	80
Tra prudenza clinica, abitudine culturale e medicina difensiva.....	80

La nascita di un concetto: storia della minaccia d'aborto, quando tutto sembrava poter diventare aborto	81
Le origini storiche della nozione di minaccia d'aborto	81
La tradizione clinica: dolore, perdite, contrazioni e paura dell'esito infausto	81
L'epoca pre-ecografica: diagnosi costruite quasi esclusivamente sui sintomi	81
L'eredità culturale del concetto: perché la diagnosi è sopravvissuta così a lungo.....	81

Il ridimensionamento del concetto nelle conoscenze moderne: dal sospetto generico alla definizione selettiva.....	82
L'impatto dell'ecografia ostetrica sulla ridefinizione della diagnosi	82
La progressiva distinzione tra segni aspecifici e veri fattori di rischio evolutivo.....	82
Come le linee guida moderne hanno ristretto il campo della vera minaccia d'aborto	82
Dalla categoria ampia e rassicurante per il medico a una condizione oggi limitata a pochi casi ben definiti.....	83

Che cos'è davvero la minaccia d'aborto: definizione clinica moderna.....	83
La minaccia d'aborto come diagnosi clinica, non come etichetta riflessa	83
Il ruolo imprescindibile della sintomatologia.....	84
Perché il dolore da solo non basta.....	84
Perché la perdita ematica da sola non basta	85
Le diverse origini non abortive del sanguinamento del primo trimestre	85

Le cause non specifiche del dolore pelvico in gravidanza iniziale	85
<i>Riferimenti bibliografici</i>	86
SEZIONE II - Minaccia d'aborto: realtà clinica, diagnosi ecografica e prognosi	87
La diagnosi ecografica della vera minaccia d'aborto: quando il quadro ecografico merita realmente preoccupazione	87
L'ecografia come strumento di chiarimento e non di allarmismo	87
Reperti ecografici realmente suggestivi di rischio evolutivo	87
Reperti modesti o dubbi che non devono essere trasformati automaticamente in "minaccia d'aborto"	90
Il problema delle piccole alterazioni aspecifiche	91
Differenza tra anomalia ecografica e reale rischio abortivo	93
Il principio fondamentale: non ogni reperto merita una diagnosi patologizzante	93
La realtà clinica della minaccia d'aborto: dalla teoria ai casi reali	93
I quadri clinici che giustificano la diagnosi	93
L'associazione tra sintomi e reperti ecografici	94
La valutazione dinamica: evoluzione del quadro e controlli seriati	94
I casi in cui la gravidanza presenta sintomi ma non è in reale minaccia abortiva	95
Prognosi della minaccia d'aborto: percezione clinica e dati reali	96
Il divario tra paura percepita e rischio reale	96
Le casistiche reali di evoluzione verso l'aborto spontaneo	96
I principali fattori prognostici sfavorevoli	96
I fattori che orientano verso la prosecuzione della gravidanza	97
Perché molte "minacce d'aborto" non si trasformano affatto in aborto	97
Criteri per una diagnosi rigorosa: dal sospetto vago alla formulazione corretta	98
Quando usare davvero il termine "minaccia d'aborto"	98
Descrivere un reperto senza attribuirgli un improprio significato prognostico	98
La necessità di una diagnosi fondata su elementi convergenti e non su impressioni isolate	99
<i>Riferimenti bibliografici</i>	101
SEZIONE III - Minaccia d'aborto: terapia, overdiagnosis, medicina difensiva e impatto sulla donna	102
Terapie nella vera minaccia d'aborto: tra pratiche diffuse, interventi inutili e possibili benefici	102
Il grande equivoco terapeutico: la maggior parte dei trattamenti è inutile	102
Riposo, astensione, limitazioni eccessive: tradizione o evidenza?	102
Terapie empiriche prive di reale utilità clinica	102
Le terapie che possono avere un ruolo	103
La corretta gestione clinica e il follow-up ragionato	105
Overdiagnosis, quando la diagnosi di minaccia d'aborto è più frequente della malattia	105
Definizione di overdiagnosis in ostetricia	105
L'abuso della diagnosi di minaccia d'aborto nel primo trimestre	105
La trasformazione di sintomi comuni in etichette patologiche	106
Il ruolo dell'ecografia nella costruzione di falsi allarmi	106
La soglia troppo bassa del sospetto diagnostico	106
Perché c'è overdiagnosis: medicina difensiva, abitudine e talvolta controllo improprio della paziente	107
La medicina di protezione e la paura del contenzioso	107
La diagnosi come scudo medico-legale	107
L'uso eccessivo della sorveglianza clinica	107
Quando la diagnosi diventa uno strumento di dipendenza assistenziale	108
Profili deontologici: il confine tra prudenza e induzione di paura	108
Il rischio di un rapporto medico-paziente fondato sull'allarme anziché sulla chiarezza	108
L'effetto psicologico della diagnosi: la paura inutile come danno clinico aggiuntivo	109
L'impatto emotivo della parola "minaccia"	109
Stress materno, ansia anticipatoria e vissuto di colpa	109
Quando la comunicazione medica aggrava più del quadro clinico	109

L'oppressione assistenziale: controlli, divieti, allarmi eccessivi.....	110
La necessità di una comunicazione proporzionata al rischio reale	111
Rassicurare senza banalizzare, vigilare senza terrorizzare.....	111
Conclusioni: dal mito clinico alla medicina sobria	112
La minaccia d'aborto come esempio paradigmatico di diagnosi storicamente sovrastimata	112
La differenza tra rischio reale e rischio narrato.....	113
Ridurre l'overdiagnosis per proteggere davvero la donna	113
Curare meglio significa anche spaventare meno	113
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>115</i>

CAPITOLO IV

ATTIVITÀ FISICA ED INTIMITÀ, CRITERI DI FISIOPATOLOGIA E CLINICA DAL PRIMO TRIMESTRE.....	117
--	------------

SEZIONE I - Attività fisica	117
--	------------

Introduzione generale.....	117
Rilevanza clinica e culturale del tema.....	117
Falsi miti e persistenze prescrittive nella pratica ostetrica	117
Fonti delle raccomandazioni: linee guida, evidenze osservazionali, trial e limiti dell'evidenza	118

Attività fisica in gravidanza: inquadramento generale.....	118
Interazione tra attività fisica e sessuale e fisiologia gestazionale	118
Fitness cardiorespiratorio e controllo ponderale	118
Riduzione del rischio di diabete gestazionale.....	119
Miglioramento del benessere psicologico e del sonno	120
Impatto sul dolore lombopelvico	121
Segni clinici di interruzione immediata dell'esercizio	121

Attività fisica nel primo trimestre	121
--	------------

Attività fisica nel secondo trimestre.....	121
---	------------

Attività fisica nel terzo trimestre	122
Obiettivi realistici: mantenimento, comfort, mobilità.....	122
Adattamenti per dispnea, edema, instabilità articolare e reflusso.....	123
Attività consentite e attività da ridurre.....	123

Attività fisica nella minaccia d'aborto e nel sanguinamento del primo trimestre	124
Cosa dice l'evidenza: il riposo a letto non ha prova solida di efficacia preventiva	124
Differenza fra assenza di prova di beneficio e prudenza clinica contestuale.....	124
Approccio pratico.....	124
Quando la restrizione dell'attività è ragionevole ma non "terapeutica" in senso causale	124

Attività fisica nelle principali condizioni ostetriche a rischio	124
Quando parlare di controindicazione assoluta, relativa o cautela personalizzata	124
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>126</i>

SEZIONE II - Attività sessuale in gravidanza.....	127
--	------------

Definizioni e inquadramento clinico.....	127
Sessualità gravidica: dimensione biologica, relazionale e psicosomatica	127
Attività sessuale penetrativa e non penetrativa	127
Orgasmo, contrazioni uterine e significato clinico	127

Liquido seminale, impianto e tolleranza immunologica.....	128
Il paradigma immunologico della riproduzione	128
Antigeni paterni, risposta infiammatoria controllata e tolleranza endometriale	128
Dati sperimentali e preclinici sul ruolo del plasma seminale.....	128

Impianto, esposizione al seme e prevenzione del “rigetto”: cosa è plausibile biologicamente e cosa non è dimostrato	128
Possibile rilevanza in medicina della riproduzione rispetto alla gravidanza spontanea già instaurata	129
Conclusione pratica: i rapporti come terapia immunologica routinaria	130
Attività sessuale nella gravidanza fisiologica	130
Sicurezza dei rapporti nella gravidanza senza complicazioni	130
Benefici potenziali: benessere relazionale, riduzione dello stress ed intimità	130
Attività sessuale e minaccia d’aborto	130
Sanguinamento del primo trimestre: significato clinico e impatto sul counseling	130
Rapporti sessuali e rischio di perdita: distinzione fra causalità e prudenza	131
“Pelvic rest” in corso di metrorragia: basi razionali e limiti dell’evidenza	131
Attività sessuale e rischio ostetrico nel secondo e terzo trimestre	131
Il seme è un ossitocico o è un tocolitico?	131
Attività sessuale nella gravidanza non complicata	131
Restrizioni relative o assolute: placenta previa, sanguinamento antepartum, cerchiaggio, PPRM	133
Infezioni genitali, HIV/IST e protezione barriera	133
Riferimenti bibliografici	134

CAPITOLO V

LA POLIABORTIVITÀ	135
Premessa storica	135
Premessa clinica	136
Classificazione	138
Frequenza del fenomeno	140
<i>Riferimenti bibliografici</i>	141
Cause di poliabortività	141
Raccomandazioni terapeutiche attuali	145
<i>Riferimenti bibliografici</i>	146
Il microbiota endometriale e l’aborto ricorrente: problema reale o moda?	147
Prevalenza e incidenza reale della disbiosi nella RPL	147
Cosa si considera significativo	148
Terapia consolidata	149
Verifica dell’efficacia terapeutica	150
Approccio eubiotico orale come alternativa semplificata: terapia probiotica per via sistemica	150
Schema generale degli esami da prescrivere in caso di poliabortività accertata	151
Esami sulla donna	151
Esami sull’uomo	153
Esami di coppia	153
Schema sinottico per priorità	153
Rapporti tra microbiota endometriale, endometrite cronica, fallimento ripetuto dell’impianto e poliabortività	154
Il microbiota endometriale: una tecnica, non una malattia	154
L’endometrite cronica: una diagnosi istologica ben definita	154
Fallimento ripetuto dell’impianto e poliabortività: due esiti clinici da non equiparare	154
Sintesi	154

CAPITOLO VI

GLI ABORTI DA CAUSA GENETICA 155

L'aborto per causa genetica 155

Epidemiologia dell'aborto spontaneo per causa genetica..... 155

Classificazione degli aborti: occasionale, ripetuto, abituale..... 156

Frequenza di aborto in relazione al numero di gravidanze precedenti..... 157

Percentuali di aborto spontaneo nelle diverse settimane di gestazione 157

Cause genetiche dell'aborto 158

Per approfondimenti, si rimana al Volume IV, parte sedicesima: L'imprinting materno: origini evolutive della salute e della malattia fetale..... 158

Anomalie cromosomiche numeriche 158

Anomalie cromosomiche strutturali..... 158

Mutazioni geniche e cause genetiche non cromosomiche di aborto spontaneo ricorrente (ASR) 158

Timing dell'aborto per causa genetica 160

Aspetto ecografico dell'aborto per causa genetica embrionale 161

Riscontri più frequenti nel materiale abortivo 161

Importanza degli screening genetici nelle coppie con recurrent pregnancy loss 162

Riferimenti bibliografici..... 165

CAPITOLO VII

ECOMORFOLOGIA DELL'ABORTO DA CAUSA GENETICA..... 167

SEZIONE I - Inquadramento generale 167

Premessa 167

Sintesi sulle cause di aborto 167

Riferimenti bibliografici..... 169

SEZIONE II - Imprinting genomico sulla morfologia..... 170

Introduzione 170

Razionale biologico..... 170

L'importanza del riscontro istologico dell'idrope dei villi..... 173

Ecomorfologia dell'aborto genetico 174

L'embrione come sistema di informazione morfogenetica..... 174

Dal gene alla morfologia: il trofoblasto come prima sede di espressione del danno..... 174

Il sacco gestazionale come specchio del patrimonio genetico..... 175

Il sacco vitellino: sentinella dello sviluppo embrionale precoce 175

Gli aborti genetici più tardivi: translucenza nucale, idrope e anasarca come espressione fenotipica dello sbilanciamento cromosomico 175

Quadri ecografici..... 176

Aborto genetico precoce (prima della epoca della comparsa del battito cardiaco) da causa fetale 176

Aborto genetico tardivo (dopo l'epoca della comparsa del battito cardiaco) da causa fetale de novo 178

Esempi di aborti non genetici 179

SEZIONE III - Speculazioni morfogenetiche sull'origine singamica e post-zigotica 182

Il sacco vitellino come indicatore di imprinting genomico nell'aborto..... 184

Sintesi clinica..... 186

Riferimenti bibliografici..... 186

Considerazione fisiopatologica e clinica: l'ecografia come strumento di lettura della "selezione naturale"	188
L'ecografia come finestra sulla selezione in atto	188
Il ragionamento clinico: dall'ecografia al colloquio con i genitori	188
L'imperativo dell'analisi genetica post revisione della cavità uterina.....	188
Il circolo virtuoso: ecografia, genetica, prognosi, counseling.....	189
<i>Riferimenti bibliografici</i>	190
Conclusione	191

CAPITOLO VIII

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NEL PROCESSO DI IMPIANTO GESTAZIONALE	193
---	-----

SEZIONE I - Farmaci per l'impianto	193
Introduzione.....	193

Aspirina in gravidanza: farmacologia, indicazioni validate, limiti, sicurezza, abuso prescrittivo e controversie	193
Farmacologia essenziale e razionale biologico	194
Indicazione principale: prevenzione della preeclampsia.....	194
Efficacia clinica documentata	194
Dosaggio: 81 mg, 100 mg, 150 mg e il problema dei dosaggi più elevati.....	194
Quando iniziarla e quando sospenderla.....	194
Sicurezza: il punto da riequilibrare	195
L'aspirina attraversa la placenta, ma questo non equivale a tossicità clinica alle basse dosi.....	195
Impianto embrionale e abortività ricorrente: grande diffusione, prove deboli.....	195
Sindrome antifosfolipidica: qui l'aspirina mantiene invece una vera indicazione	195
L'abuso prescrittivo: da farmaco efficace a gesto riflesso	195
Le controversie reali	195
Conclusione.....	196

Progesterone in gravidanza: basi fisiologiche, farmacologia, indicazioni validate, limiti, abuso prescrittivo e controversie	197
Fisiologia del progesterone e significato biologico in gravidanza.....	197
Il progesterone come modulatore immunologico: realtà biologica e limiti clinici.....	197
Farmacologia e principali formulazioni	197
Supporto luteale nella procreazione medicalmente assistita: l'indicazione più solida.....	198
Minaccia d'aborto: beneficio reale, ma in un sottogruppo preciso.....	198
Aborto ricorrente inspiegato: la grande area grigia	198
Progesterone e parto pretermine: distinguere bene le indicazioni	198
Il caso del 17-idrossiprogesterone caproato: dal successo iniziale al ridimensionamento regolatorio.....	199
Sicurezza materna e fetale: più favorevole di quanto spesso si dica, ma non banale.....	199
Rischio tromboembolico: evitare formulazioni allarmistiche e generalizzate	199
Abuso prescrittivo: ragioni dell'impiego eccessivo del progesterone	199
Critiche e controversie.....	199
Conclusione.....	201

L'eparina in gravidanza: farmacologia, indicazioni reali, limiti biologici, abuso prescrittivo e controversie	201
Farmacologia essenziale	202
Fisiologia della gravidanza e razionale dell'impiego.....	202
Il punto decisivo: l'eparina non attraversa la placenta	202
Formulazioni utilizzate e vantaggi relativi delle LMWH	203
Indicazioni realmente validate.....	203
La sindrome antifosfolipidica: l'eccezione più chiara in ostetricia.....	203
Dove l'evidenza si indebolisce: aborto ricorrente e trombofilie ereditarie comuni	203

MTHFR e il problema degli screening superflui.....	203
Preeclampsia, IUGR, insufficienza placentare: suggestioni biologiche e prove ancora fragili.....	204
Sicurezza fetale buona, ma sicurezza materna non assoluta.....	204
Parto, anestesia neurassiale e gestione pratica.....	204
L'overuse: come si è diffuso.....	204
La critica di fondo: dall'eparina "farmaco utile" all'eparina "farmaco ideologico"	205
Quando è davvero ragionevole prescriberla	205
Conclusione.....	206
<i>Riferimenti bibliografici</i>	206
SEZIONE II - Farmaci che interferiscono con l'impianto	207
Premessa: il ruolo essenziale dell'inflammasoma NLRP3 nell'impianto embrionale.....	207
Il paracetamolo	207
<i>Riferimenti bibliografici</i>	208
FANS nell'impianto fisiologico	209
FANS nella procreazione medicalmente assistita: assenza di benefici e rischi	211
<i>Riferimenti bibliografici</i>	213
Cortisonici come farmaci che interferiscono con l'impianto naturale	213
Premessa	213
Effetto anti-ovulatorio dei glucocorticoidi.....	213
Effetto dei glucocorticoidi sull'impianto	214
I cortisonici possono interferire con il concepimento?.....	215
La patologia di base: un confondente critico della terapia cortisonica	217
Conclusioni	218
L'uso dei corticosteroidi peri-impianto nella PMA: da pratica di routine a trattamento sconsigliato	218
Il razionale storico: perché si usavano i cortisonici	218
L'evidenza contro: una pratica inefficace e potenzialmente dannosa.....	218
Gli scenari clinici.....	219
Raccomandazioni pratiche basate sull'evidenza	219
Il ruolo dell'inflammasoma NLRP3: perché i cortisonici possono essere controproducenti.....	219
Interpretazione fisiopatologica	219
Stima quantitativa della riduzione del successo della PMA	219
Conclusione.....	220
<i>Riferimenti bibliografici</i>	220

CAPITOLO I

LA NASCITA E LO SVILUPPO DELLE TECNICHE INVASIVE DI DIAGNOSI PRENATALE	225
L'amniocentesi dai suoi esordi	225
L'intensificarsi della tecnica invasiva negli anni Sessanta e Settanta	225
Introduzione della tecnica: fine anni Settanta - inizi anni Ottanta.....	227
Il rischio dell'amniocentesi dagli esordi alla pratica attuale	227
Come si esegue un'amniocentesi	227
<i>Riferimenti bibliografici</i>	231
La placentocentesi e la villocentesi	232
Anni Sessanta - L'esigenza di diagnosi più precoci.....	232
Anni Settanta - Prime indagini sulla villocentesi.....	232
Anni Ottanta - Sviluppo e diffusione della tecnica	232
Anni Novanta - Affinamento della sicurezza e accuratezza.....	232

Anni Duemila - Diffusione globale e competizione con nuove tecniche	232
Oggi - La villocentesi nel contesto attuale della Diagnosi Prenatale	233
Come si esegue una villocentesi	233
Riferimenti bibliografici	237
Biopsie fetali, cordocentesi ed embrioscopie	238
Riferimenti bibliografici	241

CAPITOLO II

LA NASCITA E LO SVILUPPO DELLE TECNICHE DI INDAGINE GENETICA DI DIAGNOSI PRENATALE	243
Anni Cinquanta - Sessanta: i primi studi citogenetici e il cariotipo	243
Anni Settanta: Diagnosi Prenatale con valutazione biochimica e citogenetica	244
Anni Ottanta: affinamento delle tecniche di bandeggio e primi approcci molecolari	244
Anni Novanta: l'era della genetica molecolare - La FISH e la PCR.....	244
Anni Duemila: l'ascesa delle tecnologie di microarray e della genomica	244
Anni 2010: sequenziamento dell'esoma e del genoma - l'analisi dell'esoma	244
Anni 2020: tecnologie di sequenziamento e TRIO	244
Riferimenti bibliografici e fonti	246

CAPITOLO III

EXCURSUS STORICO E TECNICO DELLE INDAGINI GENETICHE	247
L'inizio della conoscenza	247
Le prime scoperte genetiche	247
La scoperta del DNA: un punto di svolta.....	248
L'evoluzione delle tecniche.....	248
Citogenetica classica: analisi del cariotipo tradizionale e tecniche di bandeggio.....	248
Citogenetica molecolare:dalla FISH all'avvento dei microarray	249
Genomica di nuova generazione: dalla PCR al Next Generation Sequencing (NGS)	249
Potenzialità e limiti delle tecnologie moderne	250
Analisi dei dati generati dalle piattaforme genomiche attuali.....	251
Attuale profilo metodologico per ricerche genetiche sul feto	251
Principali strumenti bioinformatici per l'analisi genomica	252

CAPITOLO IV

IL RISCHIO CONGENITO UMANO: DALLA VITA FETALE AI PRIMI TRE ANNI.....	255
Incidenza e distribuzione delle anomalie congenite	255
La diagnosi dalla gestazione ai 3 anni di vita: la regola del "TRE"	257
Rischio di specie per anomalie e malformazioni umane dalla vita prenatale ai 3 anni di vita	257

CAPITOLO V

I TEST DI SCREENING BIOCHIMICI ED ECOGRAFICI.....	261
Storia dei test di screening prenatale nel primo trimestre di gravidanza.....	261
Introduzione: la necessità dei test di screening.....	261
I precursori: il tri-test e il penta-test.....	261
La translucenza nucale: un pionieristico passo avanti.....	262
La certificazione della Fetal Medicine Foundation (FMF): limiti, critiche internazionali e necessità di regolamentazione	262
Status giuridico e monopolizzazione informale della FMF	262
Critiche all'applicazione locale della FMF.....	262
Resistenza europea e studi di convalida locale della FMF	263
Alternativa italiana: SCA-Test.....	263
Validità giuridica dello SCA-Test	264
Necessità di regolamentazione e diversificazione delle pratiche di screening.....	264
Dal bi-test al test combinato.....	264
Sensibilità e specificità: un problema di precisione	264
Evoluzione dei test combinati verso il NIPT	264
Fonti bibliografiche.....	265

CAPITOLO VI

IL NIPT (NON INVASIVE PRENATAL TEST).....	267
Introduzione.....	267
La scoperta del DNA fetale nel sangue materno.....	267
Riferimenti bibliografici.....	268
Le origini del NIPT e il ruolo di Sequenom	269
Ariosa, Natera e Roche e l'espansione del portafoglio brevetti.....	269
Il ruolo dominante di Illumina e l'espansione dei suoi brevetti	269
L'ingresso di Thermo Fisher e la battaglia per i brevetti nel sequenziamento targeted.....	269
L'arrivo di MGI e il conflitto con Illumina	270
Grafici comparativi tra le tre principali tecnologie NGS.....	270
Tabella comparativa delle principali tecnologie NGS	271
SWOT analysis per ciascuna delle tre piattaforme NGS	272
Le metodologie italiane.....	272
Brevetti chiave di Altamedica	272
Espansione in Italia ed Europa	273
La situazione attuale e il ruolo della proprietà intellettuale.....	273
Premessa concettuale: il NIPT è uno screening, non un test diagnostico	274
NIPT a confronto	275
Attuali tipi di indagine.....	275
Tecniche per l'isolamento di cellule extratrofoblastiche dal sangue materno.....	276
Premessa: rationale della ricerca sulle cellule trofoblastiche circolanti	276
Limiti della cfDNA-NIPT:.....	276
Vantaggi teorici dell'analisi cellulare:	277
Limiti generali dell'approccio cellulare:.....	277
Tecniche sperimentate	277

Sistema DEPArray (Doffini e Grati, 2023)	277
MACS (Magnetic-Activated Cell Sorting) con marcatura anticorpale	278
Tecniche microfluidiche basate sulle dimensioni cellulari	278
NanoVelcro Technology	279
Confronto Tecniche di Isolamento Cellule Fetali Circolanti	279
L'amniocentesi virtuale: dal sequenziamento del DNA fetale circolante verso una diagnosi prenatale genomica non invasiva	280
Fasi del processo analitico	281
Riferimenti bibliografici	284
Implicazioni legali: il valore del NIPT e consenso informato	286
La diffusione commerciale e la diffusione del NIPT	287
Riferimenti bibliografici	288

CAPITOLO VII

LA TERAPIA FETALE indicazioni, tecniche, limiti e prospettive	289
--	-----

Sezione introduttiva – Fondamenti della terapia fetale	289
Introduzione alla terapia fetale	289
Definizione, finalità e confini della terapia fetale	290
Evoluzione storica della terapia fetale	290
Classificazione delle terapie fetali	290
Principi generali di selezione dei casi	290
Criteri di eleggibilità alla terapia fetale	292
Counseling e consenso informato, proporzionalità terapeutica e aspetti etici	292
Riferimenti bibliografici	293
Sezione I – Terapia fetale farmacologica	294
La terapia farmacologica transplacentare	294
Indicazioni alla terapia farmacologica fetale	294
Aritmie fetali	294
Farmaci antiaritmici e protocolli terapeutici	294
Infezioni fetali suscettibili di terapia	297
Patologie infiammatorie o immunomediate	298
Patologie endocrine e metaboliche selezionate	299
Farmacocinetica e farmacodinamica in gravidanza	299
Limiti e criticità della terapia farmacologica fetale	301
Riferimenti bibliografici	302
Sezione II – Terapia fetale invasiva	303
Le procedure invasive a finalità terapeutica	303
Tecniche di accesso al compartimento fetale	303
Trasfusioni intrauterine	303
Amniodrenaggio e amnioinfusione	304
Procedure terapeutiche nelle ostruzioni fetali	304
Terapia fetoscopica nelle gravidanze multiple complicate	305
Terapia fetoscopica nelle malformazioni strutturali	306
Chirurgia fetale a cielo aperto: indicazioni eccezionali, limiti e risultati	307
Complicanze materne e fetali delle procedure terapeutiche	307
Considerazioni conclusive	308
Riferimenti bibliografici	310

Sezione III – Indicazioni cliniche per grandi gruppi patologici	311
Terapia fetale nelle patologie ematologiche	311
Terapia fetale nelle patologie cardiovascolari	311
Terapia fetale nelle patologie toraciche.....	312
Terapia fetale nelle uropatie ostruttive	312
Terapia fetale nelle anomalie del sistema nervoso centrale	313
Terapia fetale nelle gravidanze gemellari complicate.....	313
Terapia fetale nelle infezioni congenite selezionate	314
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>314</i>
 Sezione IV – Risultati, limiti e prospettive.....	 316
Valutazione degli esiti della terapia fetale	316
Rischio materno e principio di doppia tutela	317
Terapia fetale e prematurità iatrogena	318
Terapia genica, medicina rigenerativa e frontiere emergenti	318
Conclusioni	320
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>321</i>

CAPITOLO I

FISIOPATOLOGIA DELL'ATTIVITÀ CONTRATTILE UTERINA.....	325
 Introduzione	 325
L'attività contrattile uterina fuori dalla gravidanza.....	325
Il miometrio: struttura funzionale	326
Il meccanismo cellulare della contrazione uterina	327
La quiescenza uterina in gravidanza.....	327
Dalla quiescenza all'attivazione: preparazione al parto	327
Il ruolo dell'ossitocina	328
Il ruolo delle prostaglandine.....	328
Il ruolo dello stiramento uterino	328
Il meccanismo di innesco del parto.....	328
Contrazioni fisiologiche e contrazioni patologiche	329
Ipercontrattilità, tachisistolia e ipertono	330
Pericolosità della ipercontrattilità e dell'ipertono	330
Cause di attività contrattile impropria.....	330
Contrattilità impropria e parto pretermine.....	331
Coordinazione della contrazione: il concetto di triplice gradiente discendente	332
Il rapporto tra contrazione uterina e cervice	332
Sintesi fisiopatologica	332
Conclusione	332
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>333</i>

CAPITOLO II

TOCOLISI IN GRAVIDANZA..... 335

Fisiopatologia del miometrio in gravidanza	335
Struttura e biologia del miometrio.....	335
Meccanismi molecolari della contrazione miometriale.....	336
Fisiopatologia del travaglio pretermine.....	336
Origini storiche della tocolisi	336
Le origini: etanolo e papaverina (anni Quaranta - Sessanta).....	336
L'era dei β_2 -mimetici (anni Settanta - Novanta).....	337
Il solfato di magnesio nella tocolisi.....	337
L'indometacina e gli inibitori delle prostaglandine.....	337
I calcio-antagonisti: la nifedipina.....	337
Atosiban: il primo antagonista dell'ossitocina.....	338
Farmaci tocolitici attualmente impiegati	338
Nifedipina: il farmaco di prima scelta.....	338
Atosiban (Tractocile®): antagonista dei recettori dell'ossitocina e della vasopressina.....	339
Indometacina: inibitore non selettivo COX-1/COX-2.....	340
β_2 -agonisti: ritodrina, terbutalina, salbutamolo).....	341
Solfato di magnesio ($MgSO_4$): antagonista Ca^{2+} non specifico.....	342
Donatori di ossido nitrico (Nitroglicerina).....	343
Inibitori selettivi della COX-2.....	344
Considerazioni cliniche e raccomandazioni	344
Indicazioni generali alla tocolisi.....	344
Scelta del farmaco nella pratica clinica.....	345
Limiti della tocolisi e prospettive future.....	345

CAPITOLO III

IL PROCESSO DI TROFOBLASTIZZAZIONE DELLA PLACENTA UMANA....

347

Differenziazione trofoblastica e sviluppo placentare nella specie umana	347
Fasi dello sviluppo vascolare placentare: branching e non-branching.....	348
Riferimenti bibliografici.....	349
Le fasi dello sviluppo vascolare placentare nella specie umana	350
Fase di branching (ramificazione) fino a circa 26 settimane.....	350
Ripercussioni fisiopatologiche della fase di branching.....	350
Fase di non-branching (crescita dei villi) dopo circa 26 settimane.....	350
Ripercussioni fisiopatologiche della fase di non-branching.....	351
Riferimenti bibliografici.....	351

CAPITOLO IV

LA PLACENTA: ORGANO DI SCAMBIO, SINTESI E REGOLAZIONE..... 353

Introduzione	353
Funzione ossigenativo-metabolica della placenta	353

Barriera emocoriale e struttura degli scambi.....	354
Trasporto del glucosio e metabolismo energetico.....	354
Trasporto degli amminoacidi e sintesi proteica fetale.....	354
Trasporto dei lipidi e degli acidi grassi essenziali	354
Trasporto del calcio e dei micronutrienti.....	356
Eliminazione dei prodotti del catabolismo fetale.....	356
Funzione immunologica della placenta	356
Tolleranza immunologica materno-fetale: meccanismi generali.....	356
Cellule natural killer deciduali e dialogo con il trofoblasto.....	356
Linfociti T regolatori e modulazione dell'immunità adattativa	357
Difesa antimicrobica placentare e protezione dalle infezioni.....	357
Microchimerismo bidirezionale: il passaggio cellulare tra madre e feto	357
Complemento placentare e implicazioni patologiche	359
Funzione steroidogenetica della placenta	359
Sintesi del progesterone e dipendenza dal colesterolo materno.....	359
Steroidogenesi incompleta e unità feto-placentare	359
Gonadotropina corionica umana (hCG) e mantenimento del corpo luteo.....	360
Lattogeno placentare (hPL) e adattamento metabolico materno.....	360
Cortisolo e maturazione fetale: il ruolo della 11 β -HSD ₂ placentare.....	360
CRH placentare e controllo dell'inizio del travaglio.....	362
Conclusioni.....	362
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>363</i>

CAPITOLO V

LE BASI INFIAMMATORIE DEL DANNO PLACENTARE.....	365
Introduzione	365
Le fasi dell'infiammazione	366
Infiammazione sterile fisiologica, impianto e placentazione corretta	366
Messaggi chiave	368
Fondamenti fisiopatologici	368
L'infiammazione fisiologica della gravidanza	368
La placenta come organo immuno-vascolare-metabolico.....	368
Dalla fisiologia alla patologia: attivazione immunitaria materna e placentazione difettosa	369
Malperfusion, stress ossidativo e flogosi sterile.....	369
Metainfiammazione, eccesso di zuccheri e danno mitocondriale	369
Correlati istopatologici: la prova anatomica della placenta infiammata.....	370
Ricadute cliniche.....	371
Insufficienza placentare e restrizione della crescita fetale (FGR).....	371
Preeclampsia come sindrome infiammatorio-endoteliale placenta-mediata.....	371
Parto pretermine infiammatorio, rottura prematura delle membrane e morte fetale.....	371
Malattie autoimmuni materne: il modello clinico più dimostrativo	371
Obesità materna, diabete gestazionale e infiammazione metabolica	372
Programmazione fetale e neurosviluppo.....	372
Implicazioni cliniche e prospettive	373
Sintesi concettuale del nuovo paradigma.....	375
<i>Riferimenti bibliografici.....</i>	<i>376</i>

CAPITOLO VI

LA PLACENTA «INSUFFICIENTE» DALL'ISTOLOGIA ALLA CLINICA..... 379

L'insufficienza placentare: genesi del concetto e centralità patogenetica nella restrizione della crescita fetale..... 379

Le placente insufficienti 380

Lesioni vascolari uteroplacentari con danno secondario dei villi (malperfusion vascolare materna)..... 381

Lesioni coagulative primitive uteroplacentari (prevalentemente venose) 383

Lesioni vaso occlusive del chorion 385

Riferimenti bibliografici 389

Test plasmatici per screening e monitoraggio dell'insufficienza placentare..... 389

Limite predittivo dei test attuali e razionale emodinamico. 390

Riferimenti bibliografici 391

CAPITOLO VII

LE MALATTIE DEL TROFOBLASTO 393

Mola completa (Mola idatiforme completa)..... 394

Genetica e patogenesi 394

Aspetto macroscopico e istologico..... 395

Aspetto ecografico 395

Mola parziale (Mola idatiforme parziale)..... 396

Genetica e patogenesi 396

Aspetto macroscopico e istologico..... 397

Aspetto ecografico 397

Displasia mesenchimale placentare (PMD) 397

Definizione e patogenesi..... 397

Aspetto macroscopico e istologico..... 397

Aspetto ecografico 397

Elementi diagnostici differenziali chiave rispetto alla mola: 397

Complicanze e prognosi..... 398

Coriocarcinoma gestazionale 399

Definizione e patogenesi..... 399

Aspetto macroscopico e istologico..... 399

Aspetto ecografico 399

Tabella comparativa 400

CAPITOLO VIII

IL DISTACCO DI PLACENTA..... 403

Definizione..... 403

Incidenza..... 403

Cause ed epoche di distacco..... 404

Epoche di distacco e meccanismi fisiopatologici differenti 404

Classificazione	404
Semeiotica clinica divisa per sede e per estensione	406
Presentazione clinica classica.....	406
Semeiotica per sede del distacco	406
Semeiotica per estensione del distacco.....	406
Semeiotica ecografica divisa per sede e per estensione	408
Limitazioni dell'ecografia nel distacco acuto	408
Spettro ecografico del distacco placentare per sede.....	408
Semeiotica ecografica per estensione.....	410
Diagnosi differenziale ecografica	410
Sintomatologia	410
Sintomi materni.....	410
Sintomi fetali.....	411
Trattamento	411
Principi generali di trattamento	411
Trattamento in base all'età gestazionale e allo stato fetale.....	411
<i>Riferimenti bibliografici</i>	413

CAPITOLO IX

LA PLACENTA PREVIA	415
Definizione	415
Incidenza	416
Cause ed epoche	416
Fattori di rischio principali	416
Classificazione	417
Semeiotica ecografica divisa per sede	420
Reperti ecografici per sede	420
Protocollo di follow-up ecografico.....	422
Esclusione dello spettro della placenta accreta.....	422
Sintomatologia	422
Gestione in gravidanza e trattamento al parto	423
Gestione antepartum della paziente asintomatica	423
Gestione della paziente sintomatica.....	423
Gestione della placenta a inserzione bassa.....	424
Gestione chirurgica al parto.	424
Prognosi per ogni tipo di placenta previa	424
Rischio di recidiva nelle gravidanze successive.....	426
Impatto psicologico.....	426
<i>Riferimenti bibliografici</i>	427

CAPITOLO X

PLACENTA ACCRETA SPECTRUM	429
Introduzione al termine “Placenta accreta spectrum”	429