

SETTEMBRE  
2023

# RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA DELLA PLACENTA UMANA ESPULSA DOPO LA 14<sup>A</sup> SETTIMANA DI GESTAZIONE

## OPERATIVITÀ IN SALA PARTO E ANATOMIA PATOLOGICA, CRITERI DIAGNOSTICI E MODALITÀ DI FORMULAZIONE DEL REFERTO DIAGNOSTICO, RESTITUZIONE DELLA DIAGNOSI

SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE, SIAPEC-IAP

PROTOCOLLO  
OPERATIVO



# RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA DELLA PLACENTA UMANA ESPULSA DOPO LA 14<sup>A</sup> SETTIMANA DI GESTAZIONE



## DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera		
PAST PRESIDENT	Elsa Viora		
VICE PRESIDENTI	Sergio Schettini	Gianfranco Jorizzo	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano		
VICE SEGRETARIO	Giampaolo Mainini		
TESORIERE	Maurizio Silvestri		
CONSIGLIERI	Franco Marincolo	Maria Giovanna Salerno	Eleonora Coccolone
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Fabio Parazzini		
MEMBRI COOPTATI	Sabina Di Biase	Riccardo Morgera	Pasquale Pirillo



## DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Nicola Colacurci		
PAST PRESIDENT	Antonio Chiàntera		
PRESIDENTE ELETTO	Vito Trojano		
VICE PRESIDENTE	Valeria Dubini		
TESORIERE	Maria Giovanna Salerno		
SEGRETARIO	Irene Cetin		
CONSIGLIERI	Giuseppe Canzone	Luigi Nappi	Gianfranco Quintarelli
	Giancarlo Stellin		
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Chiara Benedetto	Maria Rita Corina	Carmelina Ermio
	Roberto Jura		
REVISORI DEI CONTI	Karin Louise Andersson	Paolo Cristoforoni	Franco Marincolo



## DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Giovanni Scambia		
PAST PRESIDENT	Nicola Colacurci		
PRESIDENTE ELETTO	Rossella Nappi		
CONSIGLIERI	Antonella Cromi	Pasquale De Franciscis	
	Lorenza Driul	Paolo Mannella	
RAPPRESENTANTE DEGLI SPECIALIZZANDI	Fabrizio Zullo		



## DIRETTIVO AGITE

PRESIDENTE	Valeria Dubini		
VICE PRESIDENTE	Daniela Anzelmo		
SEGRETARIA NAZIONALE	Barbara Del Bravo		
TESORIERE	Maria Rita Corina		
CONSULENTE PRESIDENZA	Vito Trojano		
CONSIGLIERI	Maria Gabriella De Silvio	Giovanni Fattorini	Maurizio Orlandella
	Annunziata Marra	Marina Toschi	Mario Passaro
	Sonia Baldi		



## DIRETTIVO SIAPEC-IAP

PRESIDENTE	Filippo Fraggetta		
PAST PRESIDENT	Anna Sapino		
PRESIDENTE ELETTO	Angelo Paolo Dei Tos		
SEGRETARIO TESORIERE	Luigia Macrì		
CONSIGLIERI	Licia Laurino	Daniela Massi	
	Antonio Rizzo	Luca Saragoni	





## PREMESSA

---

La diagnostica anatomopatologica della placenta è in modo unanime considerata dalla letteratura scientifica come cruciale per:

- comprendere correttamente l'eziopatogenesi degli esiti sfavorevoli della gravidanza;
- avere informazioni su cui basare la gestione clinica di una nuova gravidanza;
- avere informazioni su cui basare la gestione clinica del neonato;
- ottenere informazioni predittive circa il rischio, del figlio o della madre, di sviluppo di specifiche patologie nel corso della loro vita (come per esempio diabete mellito, iperinsulinismo, malattie autoimmuni, malattie trombotiche, rischio di arteriopatia sistemica e, in particolare, di coronaropatia), indipendentemente dall'ambito procreativo.

L'adeguata qualità di questa diagnostica non si realizza solo all'interno delle Unità Diagnostiche di Anatomia Patologica, ma prevede anche la corretta gestione procedurale della placenta:

- in sala parto;
- nelle fasi di suo trasferimento dalla U.O. di Ginecologia/Ostetricia all'Unità Diagnostica di Anatomia Patologica;
- nella fase di connessione tra rilievi morfologici, test di Patologia Molecolare e aspetti clinici della gravidanza;
- nella fase di restituzione della diagnosi alla madre o alla coppia.

Le presenti Raccomandazioni valgono per tutti i parti spontanei o provocati dalla **14<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi e rappresentano un documento operativo** delle **“Linee Guida italiane per la diagnostica anatomo-clinica della placenta espulsa/estratta dopo la 14<sup>a</sup> settimana di gestazione”** documento finalizzato a fornire agli operatori sanitari una traccia uniforme di comportamento.

**Esse non sostituiscono i test scientifici di riferimento** ma vogliono fornire solo indicazioni procedurali e criteri diagnostici per **interpretare e refertare univocamente** le patologie placentari.

Le Raccomandazioni si basano anche sui dati preliminari ottenuti nei tavoli di lavoro per la stesura delle “Linee Guida nazionali sulla diagnostica anatomopatologica della placenta”, in corso di elaborazione da parte del “GISS Placenta” della SIGO e della SIAPEC-IAP (comprendente oltre ai Proff. Fabio Facchinetti, Ezio Fulcheri e Gaetano Bulfamante, il Prof. Leonardo Resta e il Dott. Giovanni Bartoloni), sulle riunioni plenarie svolte nel corso del 2021 dal GISS Placenta con gli anatomopatologi e i ginecologici interessati alla discussione e con le Consensus Conferences interdisciplinari svolte (2021-2022) nelle Regioni Toscana e Friuli Venezia Giulia, scelte come Regioni pilota per la pianificazione di un programma uniforme e condiviso per la gestione preanalitica, analitica e postanalitica della placenta.



## SOCIETÀ SCIENTIFICHE E GRUPPO DI LAVORO INTERDISCIPLINARE

---

Queste raccomandazioni sono volute e emanate dalle seguenti Società Scientifiche Italiane:

- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)
- Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI)
- Associazione Ginecologi Territoriali (AGITE)
- Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica – Sezione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPeC-IAP)

---

### Anatomia Patologica

---

#### Redattori principali

**Prof. Gaetano Bulfamante**

Università degli Studi di Milano  
Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche  
e Odontoiatriche  
Direttore SC di Anatomia Patologica e Patologia  
Molecolare, TOMALab, Busto Arsizio (VA)

**Prof. Ezio Fulcheri**

Prof. Associato in Anatomia Patologica  
DISC  
Università degli Studi di Genova

---

#### Collaboratori

**Dott.ssa Francesca Buffelli**

Dirigente UOSD Diagnostica Ginecopatologica e  
Patologia Feto Perinatale  
IRCCS Istituto “Giannina Gaslini”, Genova

**Dott.ssa Maria Orsaria**

Dirigente SC di Anatomia Patologica  
Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

**Dott.ssa Valentina Toto**

Dirigente SC di Anatomia Patologica  
Ospedale S. Paolo, Milano

---

### Ginecologia e Ostetricia

---

#### Redattori principali

**Prof. Fabio Facchinetti**

Università degli Studi di Modena e Reggio nell'Emilia  
Direttore SC di Ginecologia e Ostetricia, AOU  
Policlinico, Modena

**Dott.ssa Laura Avagliano**

Università degli Studi di Milano  
Professore a contratto in Ginecologia e Ostetricia,  
CdL in Ostetricia

---

#### Collaboratori

**Dott.ssa Francesca Monari**

Dirigente SC di Ginecologia e Ostetricia  
AOU Policlinico, Modena



## INDICE

---

1. Fase preanalitica	4
1.1 Cosa fare in sala parto	4
1.2 Quali placente inviare subito dopo il parto per la diagnostica anatomopatologica	7
1.3 Come e per quanto conservare le placente non inviate subito in Anatomia Patologica	8
1.4 Modalità dell'invio	9
1.5 La comunicazione ai famigliari dell'evento ostetrico avverso	10
1.6 Le prime fasi di gestione dell'evento ostetrico avverso	11
2. Fase analitica	12
2.1 Come e quando campionare la placenta	13
2.2 Criteri diagnostici	15
2.3 Tempi e modalita di formulazione del report diagnostico anatomopatologico	51
3. Fase postanalitica	53
3.1 La lettura anatomo-clinica del report diagnostico	53
3.2 La resa della diagnosi alla madre o alla coppia	53
Allegato	55



## 1. FASE PREANALITICA

---

### 1.1 Cosa fare in sala parto

Questa sezione delle raccomandazioni è redatta facendo anche riferimento al manuale pubblicato da SIGO-AOGO: “*Esame macroscopico della placenta da effettuarsi in sala parto*”, a cura di E. Fulcheri, GF. Quintarelli, F. Buffelli, G. Bulfamante, G. Bartoloni, L. Resta, F. Facchinetti (EDITEAM, 2022).

1. Tutte le placente, indipendentemente dalle caratteristiche della gravidanza, della settimana gestazionale al parto, dell'esito della gravidanza, devono essere ispezionate dall'ostetrica e, nel caso di aspetti di dubbia interpretazione, da un medico ginecologo.

2. Nella valutazione ostetrica della placenta questi elementi **devono essere sempre registrati**:

1	Data dell'ultima mestruazione e data del parto.
2	Nome e data di nascita della madre e nome del bambino (indicando se nato vivo o nato morto).
3	Se è completa (in particolare il piatto materno); se è incompleta, indicarne la causa.
4	Se ci sono patologie/anomalie anatomiche che potrebbero essere causa di asfissia acuta o intermittente del feto, come per esempio: <ul style="list-style-type: none"><li>• Raccolte ematiche adese al piatto materno placentare (se presenti cercare di quantizzarle);</li><li>• Anomalie di lunghezza del C.O. (a termine di gravidanza ha lunghezza patologica se è <math>\leq 30</math> cm o <math>\geq 80</math> cm);</li><li>• Anomalie dell'inserzione del C.O. al disco placentare (inserzione velamentosa o marginale; inserzione forcata; marcata perdita segmentaria della gelatina di Wharton);</li><li>• Alterazioni “acquisite” che non saranno più evidenziabili in anatomia patologica.</li></ul>
5	Se è presente inserzione velamentosa del C.O. indicare a quanti cm dal disco placentare; se ci sono vasi distopici (a decorso intra membranoso); se ci sono vasi previ.
6	Se l'inserzione della placenta è previa, registrarne la distanza in cm dall'orifizio uterino all'ultima ecografia effettuata.
7	Indicare se il secondamento è stato difficoltoso e se vi è sospetto di placenta accreta.
8	Registrazione il peso della placenta, in particolare se la placenta non viene inviata subito in AP ma stoccata in frigorifero.
9	Il peso del feto/neonato, perché indispensabile all'anatomopatologo per valutare il Placental Weight Index (basato sul rapporto peso placenta/peso feto).

3. L'esame al parto della placenta deve essere mirato, in particolare, a rilevare quei dati che:

- **potrebbero modificarsi durante il suo trasporto** dalla sala parto all'Anatomia Patologica (come, per esempio: peso complessivo della placenta; presenza di coaguli adesi al piatto materno)



della placenta; modalità di inserzione delle membrane libere al disco placentare; minima distanza del punto di lacerazione del sacco gestazionale dal piatto coriale\*;

\*Minima distanza del punto di lacerazione del sacco gestazionale dal piatto coriale. Informazione utile per individuare impianti prossimi all'OUI, eventualmente non rilevati in precedenza.



- presenza ed estensione di soffusioni emorragiche in corrispondenza del piatto fetale o del cordone ombelicale; in caso di gravidanza monocoriale-poliamnionica, identificazione dell'equatore di inserzione delle membrane comunicanti e indicazione, in termini percentuali, delle aree placentari a disposizione dei singoli feti; in caso di inserzione marginale o velamentosa del cordone ombelicale indicarne **con precisione** la sede, quando la lacerazione delle membrane lo renda di incerta definizione per l'anatomopatologo;
- **potrebbero non essere rilevabili dall'anatomopatologo** per esempio, lunghezza **complessiva** del cordone ombelicale, quantità e caratteristiche del liquido amniotico al momento della rottura del sacco gestazionale, quantità del sangue espulso durante il parto/secondamento e sue caratteristiche (liquido? coagulato?) presenza e sede di giri del cordone ombelicale intorno al corpo del neonato, imbrattamento della **superficie fetale** della placenta e delle membrane libere da parte di meconio o sangue.

4. Il rilievo ostetrico delle caratteristiche macroscopiche della placenta deve avere **finalità osservazionali e non diagnostiche**: astenersi assolutamente dal notificare **giudizi diagnostici** sulla modulistica sanitaria (cartella clinica o schede ad essa raccordabili), poiché essi potrebbero falsare la corretta interpretazione eziopatogenetica di eventuali eventi avversi (sia ostetrici che post-natali), che necessita di valutazioni complesse e integrate nel quadro clinico e anatomopatologico complessivo.

La diagnosi tanatologica, sia della placenta che del feto/neonato, deve essere fatta dall'anatomopatologo, che può integrare i marcatori macroscopici e istologici tanatologici con le altre patologie osservate, dando un peso reale ai primi. Ad esempio:

- una corionamniosite acuta può modificare la cronologia delle modificazioni tessutali postmortali, portando ad interpretazioni temporali errate circa la definizione del momento del decesso in utero;
- una valutazione soggettiva circa lo stato di spiralizzazione del cordone ombelicale, non basata sugli standard valutativi internazionalmente definiti ma di difficile applicazione in sala parto, può portare ad interpretazioni errate e dannose.

In presenza di aggregati ematici adesi al piatto materno o infiltranti il piatto fetale o il cordone ombelicale, descriverne sede e dimensioni, astenendosi dall'utilizzare termini con significato diagnostico (tipo: ematoma retroplacentare; emorragia subcoriale; rottura di vaso del cordone ombelicale; limitarsi a scrivere per esempio: raccolta ematica sita ..., delle dimensioni di ..., ecc.).



La presenza di giudizi diagnostici contrastanti nella documentazione clinica può essere fonte di errate interpretazioni epicritiche, nocive per i pazienti e causa di gravi conseguenze per gli operatori sanitari.

**5. Un'immagine fotografica può essere più dimostrativa e di rapida esecuzione di una descrizione.**

Ricordare che *le immagini fotografiche vanno eseguite con dispositivo non personale ma aziendale* e le immagini vanno allegate in formato elettronico alla scheda paziente (in caso di invio della placenta all'Anatomia Patologica di riferimento, è opportuno inviare anche le eventuali immagini digitali eseguite).

*Le immagini fotografiche devono essere univocamente attribuibili al paziente:* porre un cartellino identificativo vicino alla placenta prima di fotografarla, oltre che un riferimento metrico.

**6. I dati raccolti in sala parto** sulle caratteristiche della placenta, del liquido amniotico e del sangue espulso durante il parto e/o dopo il secondamento, **vanno riportati in una apposita scheda da inserire nella cartella di ricovero.**

Quando la placenta viene inviata per l'esame anatomopatologico, **copia di questa scheda va allegata al modulo di richiesta di esame AP e alla placenta.**

**In allegato alle presenti raccomandazioni è presente come esempio la scheda adottata nelle Regioni Toscana e Friuli Venezia Giulia (*Allegato*).**

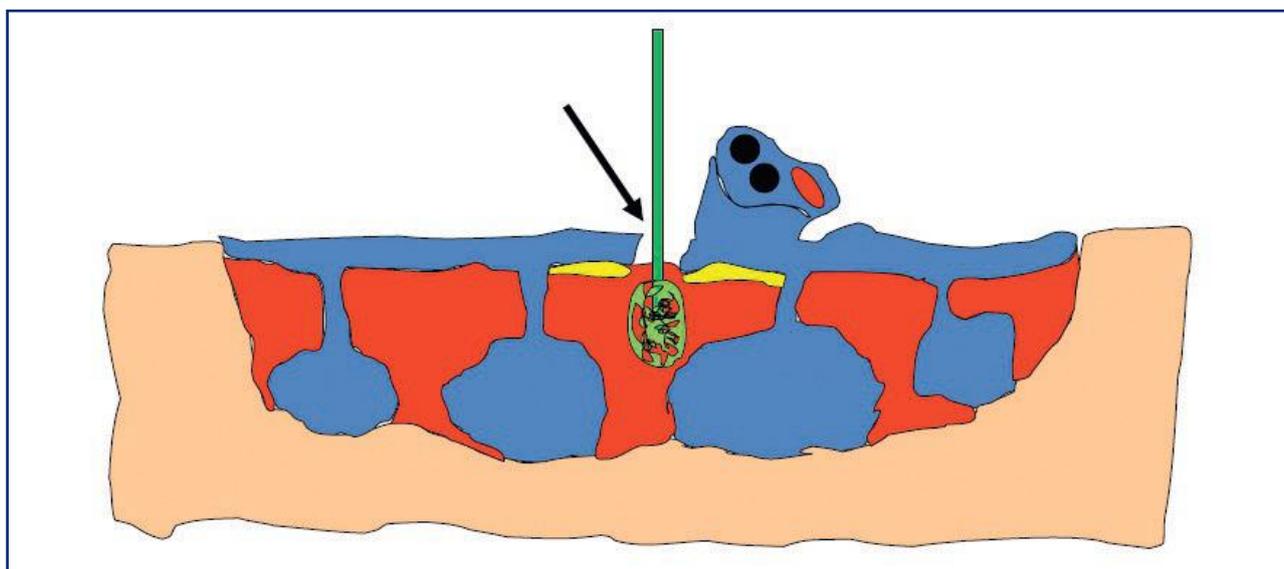
**7. Nel caso in sala parto si voglia fare esame microbiologico della placenta procedere come in **Figura 1**:**

The figure consists of two main parts. On the left is a slide titled "Placenta pathology" from SA PATHOLOGY, which includes a section "Swab for microbiology" with four numbered steps: 1. Making an incision in the amnion with a sterile scalpel blade; 2. Gently lifting the amnion with clean forceps; 3. Swabbing the space between the amnion and the chorion; 4. Completing a pathology request form for microbiology and dispatching promptly. On the right is a box with the text: "Limite della metodica: Facili inquinamenti o da saprofiti vagino-fecali o da batteri cutanei. Associare sempre ad esame A. P."

**Figura 1.**



Può essere utilizzata anche la metodica descritta nel Decreto 7 ottobre 2014 relativo a “*Protocolli diagnostici nei casi della morte improvvisa infantile e della morte inaspettata del feto*” (GU Serie Generale n.272 del 22-11-2014 -Suppl. Ordinario n. 89), metodica più affidabile ma di maggiore complessità di esecuzione (**Figura 2**).



**Figura 2. Prelievo per indagine microbiologica dalla placenta.** Il tampone va inserito, incidendo il piatto coriale a tutto spessore, nello spazio intervillare materno e va strisciato al di sotto di questo, nell'area marcata in giallo nella figura.

*Rosso: spazio intervillare placentare contenente il sangue materno; Blu: cotiledoni placentari e piatto coriale placentare (c.d. piatto fetale della placenta); Freccia: tampone inserito attraverso la breccia nel piatto coriale; Giallo: area di prelievo; Rosa: mucosa uterina di impianto placentare.*

### 1.2 Quali placente inviare subito dopo il parto per la diagnostica anatomopatologica

Purtroppo attualmente, per motivi di costi e di scarsità di personale, è difficile inviare all'esame anatomopatologico tutte le placente.

**Idealmente, si ritiene che la decisione circa quali placente inviare all'esame anatomopatologico debba essere basata sulle caratteristiche cliniche della singola gravidanza e del singolo neonato.**

Ogni U.O. di Ginecologia/Ostetricia, sulla base delle proprie caratteristiche (Clinica Universitaria, Centro di alta specializzazione, U.O. di primo livello del territorio) deve potere scegliere le tipologie di gravidanza di cui fare esaminare la placenta, sulla base anche delle proprie necessità di ricerca o di monitoraggio epidemiologico del territorio. Ogni ginecologo che voglia chiarire uno specifico quesito clinico, **quesito che va esplicitato all'anatomopatologo**, ha il diritto di inviare una placenta, sia subito dopo il parto che entro i 7 giorni durante i quali questa sarà conservata.

**Le presenti raccomandazioni sottolineano unicamente le condizioni in cui l'esame anatomopatologico della placenta risulta mandatorio, condizioni che sono ampliabili in base alle esigenze di ogni centro, ma non sono riducibili.**



### Placente da inviare immediatamente

1	Nati morti (antepartum o peripartum)
2	Interruzioni spontanee (14 <sup>+0</sup> -21 <sup>+6</sup> settimane di gestazione)
3	Neonati con significativa restrizione della crescita fetale (definita come peso alla nascita inferiore al 3° centile o flessione crescita fetale di > 2 quartili o > 50 percentili)
4	Parto prima della 32 <sup>+0</sup> settimana di gestazione
5	Neonati con EGA cordonale: pH ≤ 7,05 o BE ≥ -12, lattati > 4,8 mmol/L e Apgar 5' < 5
6	Idrope fetale
7	Preeclampsia severa ad insorgenza precoce (< 32 settimane) che richieda l'espletamento del parto
8	Isterectomia peripartum
9	Sepsi materna che richieda ricovero in terapia intensiva
10	Neonato che richieda ricovero in TIN per sospetta corionamniosite/infezione intra amniotica definita come febbre materna > 38,50 °C più liquido maleodorante e/o leucocitosi (> 15.000 U/mm <sup>3</sup> ) e/o tachicardia fetale (> 160 bpm per 10 minuti o più) (dopo tampone placentare per esame microbiologico al parto)
11	Distacco di placenta massivo
12	Gravidanza gemellare monocoriale complicata da Twin To Twin Transfusion Syndrome
13	Morte materna

L'analisi anatomopatologica è il primo importante segno, da parte del ginecologo/neonatalogo nei confronti della madre/coppia, di interessamento circa le cause dell'esito sfavorevole della gravidanza ed è **atto cruciale per la difesa legale dell'operato dei curanti**.

Ogni area di dubbio apre le porte alle interpretazioni soggettive di quanto accaduto.

**Chiarire i dati oggettivi di quanto accaduto** è base indispensabile per ragionare in modo oggettivo su quanto accaduto; nella quasi totalità dei casi l'evento avverso è conseguente ad una patologia misconosciuta o imprevedibile; negli altri pochi casi, accertare la realtà eziopatogenetica del danno permette di ragionare sul valore degli atti sanitari eseguiti.

### 1.3 Come e per quanto conservare le placente non inviate subito in Anatomia Patologica

Vanno conservate temporaneamente **tutte le placente** che non sono state inviate subito dopo il parto in AP.

**L'ideale è conservarle per 7 giorni**, lasso temporale in cui la maggior parte delle complicanze post-partum si manifesta nel neonato e/o nella madre: l'ottavo giorno dopo il parto, se madre e figlio non avranno manifestato indicazioni all'esame della placenta, le si smaltiranno.



Lo **stoccaggio temporaneo** delle placente non inviate subito in AP, deve essere effettuato in un **frigorifero preferenzialmente con 7 ripiani** (il primo per le placente partorite il lunedì, il settimo per quelle partorite la domenica), **alla temperatura di 4°-6°C**.

Nel periodo di conservazione, la placenta **non va immersa in formalina** e **mai** posta in congelatore.

Il numero di placente da conservare ogni giorno è compatibile con le capacità di un frigorifero di circa 300 Litri; infatti, ipotizzando una U.O. di Ginecologia e Ostetricia con 1000 parti/anno, ogni giorno si dovrebbero stoccare circa 2-3 placente.

Ogni singola placenta deve essere riposta in due sacchetti di plastica a chiusura con laccio, il sacchetto esterno deve essere contrassegnato con il nome e il cognome della madre e del neonato e il n° del parto (o altro identificativo in uso nell' U.O. di Ginecologia e Ostetricia).

È consentito, anche se non ottimale, l'uso del sottovuoto qualora previsto dalle procedure aziendali.

Nel caso di **patologia infettiva ad alto rischio** (per esempio: sieropositività per HIV o diagnosi di AIDS; positività per SARS-CoV-19 o diagnosi di COVID-19; infezione da HCV o tubercolosi;) la placenta va riposta in un contenitore di plastica rigida per campioni biologici a chiusura ermetica, senza imbrattamenti della superficie esterna del contenitore, identificando il caso anche con un bollino rosso o altro indicatore di elevato rischio da patologia infettiva.

### 1.4 Modalità di invio in anatomia patologica

Sia che la placenta sia inviata subito in Anatomia Patologica, sia che l'invio sia differito di alcuni giorni, si raccomanda di attenersi alle seguenti indicazioni.

Nella **Tabella 1**, le precauzioni circa la prolungata permanenza della placenta in formalina sono mirate ad **evitare i danni al DNA** indotti da questa sostanza fissativa, danni che potrebbero inficiare l'utilizzo dei campioni placentari per successivi test molecolari.

**La fissazione ideale in formalina dei campioni placentari è di circa 12-24 ore**; vanno in deroga quelli di donne SARS-CoV-19 o COVID-19 positive che per normativa ministeriale devono essere fissati in formalina per **almeno 48 ore**.

**Nel caso di placente gemellari dicoriali o di placente monocoriali con più sacchi amniotici, il clinico deve identificare con chiarezza la corrispondenza tra placenta e rispettivo gemello.** La cosa può essere facilmente fatta utilizzando mollette ostetriche di colore diverso.

**La placenta deve sempre essere accompagnata dalla richiesta di esame anatomopatologico, dalla scheda ostetrica di raccolta dati (*Allegato*) e da eventuali fotografie digitali eseguite in sala parto.**

Deve sempre essere **indicato con chiarezza il Nome e il Cognome e il numero di telefono del medico che ha deciso l'invio della placenta** in Anatomia Patologica.



**Tabella 1.**

<b>1</b>	Preferibilmente non immersa in liquido di fissazione (formalina), chiusa in due sacchetti di plastica (controllando che quello più esterno non sia imbrattato da liquidi biologici) o in apposito contenitore in plastica per campioni biologici o sottovuoto qualora previsto dalle procedure aziendali. Il sacchetto o il contenitore devono essere identificati con etichetta o codice a barre che riporti i dati anagrafici della madre e del neonato. Nel caso di gravida affetta da patologia trasmissibile identificare il contenitore con la scritta: <b>“campione infettivo”</b> .
<b>2</b>	Se si decide di inviare la placenta subito dopo il parto, farlo prima possibile e, comunque, entro 8 ore dal parto: nell’attesa è consigliabile riporre la placenta in frigorifero (a 4°-6° C) o mantenerla in luogo fresco.
<b>3</b>	Nel caso sia indispensabile riporre la placenta in liquido di fissazione (formalina) o riporla sotto vuoto, inviarla in AP prima possibile; se l’invio non avviene nel giorno del parto, è consigliabile tenerla in frigorifero e porla in formalina poco prima di spedirla all’AP di riferimento.
<b>4</b>	Riportare nel modulo di richiesta i dati anagrafici della gestante, compresa la data di nascita.
<b>5</b>	Riportare nel modulo di richiesta la data del parto e la data dell’ultima mestruazione o, se effettuata ridatazione ecografica, la settimana di gestazione al parto (giorni compresi).
<b>6</b>	Riportare nel modulo di richiesta il peso del feto/neonato.
<b>7</b>	Riportare nel modulo di richiesta il punteggio Apgar.
<b>8</b>	Allegare al modulo di richiesta di esame anatomopatologico della placenta le schede con i dati raccolti in sala parto ( <b>Allegato</b> ).
<b>9</b>	Riportare il motivo dell’invio (sinteticamente descritto).
<b>10</b>	Inviare possibilmente il moncone fetale del C.O. in toto, anche in frammenti; nel caso sia necessario destinarne uno o più tratti ad altri esami/scopi, indicarlo all’AP, specificando la lunghezza dei tratti non inviati.
<b>11</b>	Nel caso di distacco emorragico della placenta inviare i coaguli ematici presenti in cavità uterina, perché spesso contengono frammenti di decidua con vasi materni sede della patologia che ha prodotto il distacco. In Anatomia Patologica i coaguli vanno quantizzati nel loro complesso (in grammi o cc) e da essi vanno estratti e inclusi solo gli eventuali residui deciduo-placentari riconoscibili.
<b>12</b>	In caso di sospetto clinico di patologia a carico delle arterie materne corrispondenti alla sede dell’impianto placentare, se si attua revisione strumentale della cavità uterina dopo il secondamento, inviare la mucosa uterina raccolta.

## **1.5 La comunicazione ai famigliari dell’evento ostetrico avverso grave**

Quando accade un grave evento ostetrico avverso inatteso (decesso del feto/neonato; decesso della madre; grave sofferenza al parto del neonato o suo danno neurologico transitorio o permanente) la



comunicazione con la madre o la coppia genitoriale/famigliari deve essere **gestita in modo pronto, efficace, corretto, continuativo nel tempo.**

**La madre e la famiglia non devono sentirsi abbandonati, non devono avere l'impressione che ci sia disinteresse da parte dei curanti o che gli si stia nascondendo qualcosa.**

Molti contenziosi legali in ostetricia si sviluppano per la non corretta gestione di questa “fase di crisi” che non coinvolge solo i parenti del feto/neonato morto o lesa ma anche il personale sanitario che ha seguito la gravidanza o il parto.

**È buona prassi che i contatti siano gestiti da un unico medico, formato nelle tecniche di comunicazione e gestione** del lutto o dell'evento sfavorevole grave.

Di volta in volta questo medico potrà introdurre nella comunicazione con madre e famigliari, altri soggetti utili a chiarire o gestire aspetti particolari o specialistici della vicenda (per esempio, l'ostetrica, l'anatomopatologo, il microbiologo, il neurologo, lo psicologo, ecc.).

Quanto viene comunicato dai sanitari **deve essere sempre il risultato di valutazioni interdisciplinari**, effettuate **periodicamente** per fare il punto sui dati emersi e sull'andamento del caso: **tramite un portavoce deve essere espresso il parere dell'intero staff** che sta seguendo o ha seguito il caso.

**L'anatomopatologo** a cui è stata affidata la diagnostica sulla placenta e l'eventuale autopsia, dovrà costantemente interagire con lo staff interdisciplinare che sta seguendo il caso.

Quando il **neonato è ricoverato in neonatologia o in Terapia Intensiva Neonatale** è importante che la comunicazione venga gestita insieme da un ginecologo e da un neonatologo/rianimatore, dopo avere discusso del caso.

**Alla madre o alla coppia/famigliari non vanno riportate ipotesi o pareri personali:** è meglio dire solo quanto accertato fino a quel momento, trasmettendo loro la ferma volontà di non fermarsi nel percorso che vuole arrivare a comprendere le cause dell'evento avverso.

**Chi non è coinvolto nella funzione di comunicazione**, se interpellato deve astenersi dall'esprimere qualsiasi parere personale, anche se espresso con volontà consolatoria, ma deve limitarsi a dire con gentilezza, che sa che gli accertamenti sono in corso e che verranno man mano contattati.

**Nei primissimi giorni successivi all'evento deve essere organizzata un audit interno** multidisciplinare per analizzare la storia clinica e l'assistenza fornita durante la gravidanza e il parto, anche in assenza dei dati che saranno forniti dagli accertamenti attivati dopo la nascita (anatomopatologici, laboratoristici, microbiologici, molecolari, radiologici, ecc.). L'audit sarà utile per **fare un primo punto oggettivo** del caso e **dare indicazione al medico incaricato della comunicazione** con la madre/coppia genitoriale su quali informazioni (certe) trasferire.

### 1.6 Le prime fasi di gestione dell'evento ostetrico avverso grave

Il momento immediatamente successivo ad un grave evento ostetrico avverso è un momento di grande emotività per tutti, di difficilissima gestione ma molto critico per non rompere il rapporto fiduciario tra medico e paziente.

**Il primo annuncio** alla madre e/o ai famigliari di quanto accaduto o in corso di accadimento, è



bene che lo dia il ginecologo che ha rilevato il decesso in utero o ha effettuato il parto, **possibilmente insieme** ad un collega estraneo all'evento.

**Bisogna astenersi da ogni ipotesi**, comunicare solo il fatto, esprime il proprio rammarico per quanto accaduto e trasmettere la più completa empatia verso la madre o la coppia/famigliari.

**Un medico o un'ostetrica devono stare vicino alla madre/coppia per non dare loro la sensazione di sentire abbandonati.**

**Bisogna sapere ascoltare, anche il silenzio, evitando polemiche e scontri verbali.** Proprio per questo, dopo la prima comunicazione, è bene che il medico o l'ostetrica direttamente coinvolti nell'evento avverso si ritirino, **lasciando la gestione ad un medico ginecologo esperto in comunicazione.**

Se non bisogna dare informazioni che non si hanno o pareri personali, è invece importante comunicare con chiarezza che sono già state attivate tutte le procedure e le analisi utili a capire perché l'evento avverso si è realizzato.

Bisogna dire che **ci vorrà tempo** ma che la famiglia sarà **costantemente aggiornata** su tutto quello che emergerà.

In questa ottica è bene segnalare alla madre/coppia genitoriale che la placenta è stata inviata per l'esame anatomopatologico, poiché questo, in particolare nel caso di un evento ostetrico sfavorevole, è un importante segno comunicativo dell'interesse che lo staff sanitario ha nel volere chiarire e capire le cause dell'accaduto.

**Nel caso di decesso feto/neonatale** è necessario informare la madre/coppia genitoriale che si provvederà a richiedere anche l'autopsia sanitaria, **spiegandone l'importanza e la necessità per comprendere la causa e i meccanismi del decesso.**

Deve essere data alla madre e alla famiglia la possibilità di interazione (telefono o e-mail aziendale) con uno specifico referente del caso, in modo che possano contattarlo al bisogno.

È opportuno che **l'anatomopatologo** impegnato nella diagnostica sulla placenta e/o autoptica **si presenti alla madre/coppia genitoriale** per comunicare loro la sua vicinanza ed impegno professionale per cercare di chiarire le cause di quanto accaduto.

L'anatomopatologo è una figura cruciale in queste tipologie di casi per favorire il passaggio dalla fase dello shock emotivo/rabbia a quello del rientro nella sfera del pensiero e dell'analisi razionale, indispensabile anche per l'elaborazione del lutto o del grave danno permanente.

**Fino alla sua dimissione la madre deve essere posta in un ambiente raccolto e riservato** (o almeno non in contatto con puerpere e loro famigliari festanti), **favorendo, nel caso di decesso feto/neonatale, che lei e i suoi cari possano avere un contatto diretto con il figlio.**



## **2. FASE ANALITICA**

---

### **2.1 Come e quando campionare la placenta**

La placenta, idealmente, andrebbe campionata alcune ore dopo il parto (4-6 ore), al fine di permettere la colatura della maggior parte del sangue materno (le sue raccolte patologiche rimarranno comunque in sede); *nell'attesa del campionamento la placenta andrà tenuta il più possibile a 4°-6° C*, sia che si trovi in sala parto che in Anatomia Patologica.

La permanenza complessiva della placenta in formalina (tamponata) dovrebbe essere compresa tra le 12 ore e le 24 ore, per preservarne al meglio l'immunoreattività e il DNA/RNA.

**L'adeguato rapporto tra volume del viscere e volume della formalina è di 1:9** e la formalina andrebbe cambiata più volte, inizialmente dopo 6 ore circa e poi ogni 12 ore circa (dipende dall'ematicità del viscere). Appare evidente come sia impossibile gestire una placenta di circa 500 grammi in un volume di formalina pari a 4,5 litri: anche immergendola intera in un litro di formalina, quest'ultima sarà in grado di fissare solo le superfici del viscere ma non il suo interno (la formalina penetra i tessuti alla velocità di circa 1 mm all'ora).

Se, per motivi logistici il trasferimento in formalina non è evitabile, tenere la placenta il più a lungo possibile in frigorifero e riporla in formalina il più tardi possibile, mettendola in un **contenitore sanitario di dimensioni adeguate per non modificarne la forma** (la formalina indurisce i tessuti e gli fa prendere permanentemente la forma del contenitore); giunta in Anatomia Patologica dovrebbe essere esaminata e campionata prima possibile.

La **conservazione sottovuoto** produce compressione del parenchima cotiledonario, con possibili artefatti dello spazio intervillare; se la metodica è inevitabile, cercare di applicarla poco prima dell'invio all'Anatomia Patologica, astenendosi dall'introdurre nel sacchetto formalina.

In caso di placenta partorita da donna positiva per **SARS-CoV-19 o affetta da COVID-19**, la normativa impone la fissazione della placenta per **48 ore** prima del suo campionamento. Il contenitore va chiaramente identificato come: **"Campione infettivo"**.

La fissazione subito dopo il parto e **per almeno 24 ore**, andrebbe riservata anche alla placenta partorita da donna affetta da malattia infettiva ad elevato rischio diffusivo (compresa la tubercolosi).

Idealmente la placenta dovrebbe giungere in Anatomia Patologica non fissata; qui, passate le dette almeno 4-6 ore dal parto, andrebbe esaminata macroscopicamente e campionata.

Se la placenta giunge in Anatomia Patologica non fissata **in un momento in cui sia impossibile mantenere i tempi soprariportati**, si consiglia piuttosto di mantenerla in frigorifero sino al primo giorno utile e solo allora esaminarla macroscopicamente, campionarla, e procedere alla sua fissazione.

Fermo restando che la placenta non dovrebbe essere sottoposta ad una fissazione eccessiva ("over fixation") al fine di garantire al massimo della attendibilità le indagini immunoistochimiche e biomolecolari, occorre attentamente considerare i temi della **documentazione e della riproducibilità delle osservazioni**, ed ancora, della possibilità di effettuare campionature in caso di revisione del materiale per "second opinion" o a fronte di contenziosi.



A tal proposito si consiglia la campionatura secondo la seguente procedura (collaudata anche a fronte di una condivisione metodologica medico legale – *Riv It. Med Leg. 6; 1363-1382, 2008*).

La placenta deve essere esaminata possibilmente non fissata. In questo caso, dopo l'esame macroscopico, le membrane libere devono essere rimosse incidendole a 2 cm dal margine del disco coriale. Il funicolo deve essere deconnesso con un taglio a 2 cm dalla inserzione sul disco.

Il disco coriale, appoggiando il versante fetale sul piano di lavoro, deve essere inciso con 5 o più tagli paralleli, condotti non a tutto spessore (senza quindi sezionare il piatto fetale), in modo che venga mantenuta l'unità anatomica del disco stesso.

Dopo un tempo di fissazione corretto, il disco coriale viene ulteriormente sezionato mediante tagli paralleli ai precedenti e distanti 1.5 cm circa l'uno dall'altro, in modo da ottenere sezioni a tutto spessore perfettamente ricomponibili.

Le sezioni dovranno essere distese parallelamente l'una alle altre ed esposte sulla superficie di taglio per consentire l'acquisizione di immagini fotografiche di insieme (su entrambi i lati di sezione) ed, eventualmente, la documentazione di singole lesioni o aspetti particolari.

La campionatura, condotta a regola d'arte, non altererà pertanto la composizione di insieme, consentendo eventuali osservazioni mirate, rivisitazioni e ulteriori campionature.

Nel caso di placente gemellari con unico disco coriale, verificarne macroscopicamente la monocorialità (escludendo l'ipotesi di due placente gemellari tra loro fuse); nel caso di placenta monocoriale è fortemente **consigliata** la ricerca e la caratterizzazione (**numero, sedi, tipologie**) delle **eventuali anastomosi tra le reti vascolari dei due gemelli** eseguendo la perfusione delle vene e delle arterie con traccianti di colori diversi (china o resine).

Questa procedura va eseguita su placenta intera, non fissata e, idealmente, andrebbe effettuata entro poco tempo dal parto.

**Descrivere il rapporto dimensionale tra le emiplacente** (per esempio: emiplacente dimensionalmente simili; una di volume pari a 1/5 del totale; una del volume pari a 2/3 del totale), utilizzando come riferimento la linea di emergenza dei sacchi amniotici dal piatto fetale – così detto “equatore delle membrane comunicanti”.

**Verificare che ogni placenta/emiplacenta sia raccordabile ai dati pervenuti di uno specifico feto/neonato.**

Per le **modalità di campionamento e descrizione macroscopica** della placenta fare riferimento ai criteri di:

1. AFIP-ARP. *Atlas of Placental Pathology. 2021. Vol. 6, Series 5. AFIP Atlases of tumor and non-tumor Pathology.*
2. Khong T.Y et Al. *Sampling and definition of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:698-713.*
3. Ministero della Salute, Decreto 07 ottobre 2014. *Protocolli diagnostici nei casi della morte improvvisa infantile e della morte inaspettata del feto.* (G.U. Serie Generale, n. 272 del 22 novembre 2014). Allegato 2 (parte del provvedimento in formato grafico).
4. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, CCM, CeVEAS. *La natimortalità: audit clinico*



e miglioramento della pratica assistenziale. Ed. Baronciani D, Bulfamante G, Facchinetti F. 2008. Il Pensiero Scientifico Editore. <https://www.salute.gov.it>

Si ricorda che **il campionamento** del disco placentare, o di singolo “emidisco” in caso di gemellarità monooriale, **deve comprendere sempre anche quattro campioni a tutto spessore** (dal piatto fetale a quello materno, inclusi) di aree **senza alterazioni macroscopiche**, una delle quali presa dal margine del disco.

Relativamente al punto di inserzione del cordone ombelicale al disco placentare, identificare come **“inserzione marginale”** quella che si realizza **entro 2 cm dal bordo del disco** e come **“velamentosa”** quella che avviene direttamente sulle membrane libere. In quest’ultimo caso, definirne con chiarezza sia la distanza dal margine placentare (per esempio: “in immediata attiguità col margine placentare”, “a ... cm dal margine”). Descrivere il numero, il decorso e la lunghezza dei **“vasi membranosi”** che vanno dal punto di inserzione del cordone sulle membrane al loro ingresso nel piatto fetale del disco placentare.

I “vasi membranosi” vanno esaminati con cura e eventualmente campionati per l’esame istopatologico, in quanto possono essere sede di trombosi o traumatismi.

L’adeguato svolgimento delle fasi di descrizione macroscopica, anche ausiliata da immagini fotografiche digitali, campionamento e processazione per gli esami istopatologici è un momento cruciale per la diagnostica.

**Non è richiesto né ad ogni anatomopatologo, né ad ogni Unità Operativa di Anatomia Patologica una specifica ed elevata esperienza in Anatomia Patologia placentare ma è indispensabile che sempre le fasi fino ad ora descritte siano effettuate correttamente, poiché sono cruciali per potere garantire la corretta diagnostica in caso di “secondo parere esperto”.**

## 2.2 Criteri diagnostici

La patologia placentare si caratterizza per la presenza di centinaia di entità nosologiche, spesso di complessa definizione diagnostica ed eziopatogenesi.

L’obiettivo delle presenti **“Raccomandazioni, edizione 2023”**, **relativamente alla diagnostica istopatologica**, è quello di uniformare al miglior livello il riconoscimento e la refertazione delle seguenti 14 patologie:

1. Risposta infiammatoria (corionamniosite) nelle infezioni intrauterine ascendenti.
2. Villite cronica a eziologia ignota.
3. Intervillite cronica istiocitaria.
4. Deciduite cronica.
5. Trombosi, varici e aneurismi del cordone ombelicale.
6. Alterazioni parenchimali placentari indicative di malperfusion vascolare **fetale** della placenta.
7. Alterazioni involutive postmortalità nella rete vascolare fetale e loro datazione.
8. Arteriopatia deciduale e aterosi acuta.
9. Alterazioni parenchimali placentari indicative di malperfusion vascolare **materna** della placenta.
10. Massivi depositi perivillari di fibrina e infarto del piatto materno placentare.



11. Alterazioni della maturazione e della ramificazione villare.
12. Trombo intervillare.
13. Ematoma infartuale (c.d. “ematoma intraplacentare tondeggianti” o “infarto emorragico” o “infarto rosso placentare”).
14. Patologie dell’adesione placentare.

I criteri diagnostici fanno riferimento, salvo specifiche indicazioni, a:

1. *AFIP-ARP. Atlas of Placental Pathology. 2021. Vol. 6, Series 5. AFIP Atlases of tumor and non-tumor Pathology.*
2. *Khong T.Y et Al. Sampling and definition of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:698-713.*

I criteri diagnostici, di gradazione e di stadiazione riportati nei successivi 14 paragrafi, sono espressione, in particolare, delle sopradette fonti bibliografiche e possono risultare talvolta complessi per anatomopatologi non esperti della materia.

Le presenti note rappresentano “**raccomandazioni procedurali**” e, pertanto, **l’eventuale giudizio sulla loro applicazione deve tenere conto dell’esperienza diagnostica del singolo operatore e delle possibilità operative della struttura in cui opera**, considerando, per quanto riguarda la gradazione e la stadiazione delle diverse patologie, **dovuto il riconoscimento delle sole condizioni di “alto grado”**, in quanto capaci di spiegare gli esiti più sfavorevoli della gravidanza e di identificare le condizioni di maggior rischio clinico per la madre (in termini procreativi e di propria salute) e il neonato.

**In caso di difficoltà, nella diagnosi o nella valutazione del significato clinico delle patologie rilevate, si raccomanda di fare confluire il caso a ulteriore revisione da parte di consulente esperto, indicando, al bisogno, la necessità di risposta urgente.**

### Note al testo e sigle:

**C.O.:** cordone ombelicale.

**HPF:** campo microscopico ad alto ingrandimento (40x).

**Peso della placenta:** se non altrimenti specificato, si fa sempre riferimento al peso del **solo disco** placentare, valutato dopo adeguato tempo di percolamento del sangue materno (per minimo 2 ore dopo il parto).

**Termine di gravidanza:** da 37 a 42 settimana di gestazione.



## 1. Risposta infiammatoria (corionamniosite) nelle infezioni intrauterine ascendenti:

- **Senza** risposta infiammatoria fetale
- **Con** risposta infiammatoria fetale

La corretta valutazione istopatologica della corionamniosite implica di potere valutare **l'intero spessore del piatto fetale placentare** (sacco amniotico, piatto coriale, spazio subcoriale) **e delle membrane libere** (sacco amniotico, piatto coriale, decidua capsulare), come **estesamente il cordone ombelicale**. Nel caso in cui nel campione in esame non siano presenti uno o più componenti anatomiche e non sia possibile ricampionarli (frequentemente nei casi di "seconda opinione diagnostica" si nota l'assenza del sacco amniotico), **indicarlo nel referto diagnostico**, specificando che la valutazione dello stadio e del grado della patologia non può essere definito (**sostituire con una diagnosi descrittiva di quanto si riesce a vedere**).

La **differenziazione tra corionamniosite acuta, subacuta e cronica** non è quantitativa (**numero** di cellule infiammatorie presenti) ma **qualitativa (tipologia** delle cellule presenti): **l'adeguata diagnostica deve essere supportata da colorazioni sia istochimiche** (Giemsa), **che immunoistochimiche** (per eventuale differenziazione dei granulociti neutrofili da cellule con nuclei in frammentazione o per l'eventuale caratterizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie).

La "**corionamniosite acuta**" (CAA) va **sempre gradata e stadiata**, sia nella sua risposta infiammatoria materna, che in quella eventualmente fetale, secondo i criteri riportati in "*AFIP-ARP. Atlas of Placental Pathology. 2021. Vol. 6, Series 5. AFIP Atlases of tumor and non-tumor Pathology*", a pg. 134.

CAA		
Risposta infiammatoria materna	Terminologia diagnostica	Definizione
Stadio 0 – pre CAA	Subcorionite	Neutrofili nello spazio intervillare sottocoriale; diagnosi sul piatto fetale della placenta
Stadio 1 – Iniziale	Corionite acuta	Neutrofili nel <i>chorion laeve</i> ; diagnosi sulle membrane libere
Stadio 2 – Intermedio	Corionamniosite acuta	Irregolare ma diffuso infiltrato neutrofilo nel corion e nell'amnios, tra gli strati epiteliali
Stadio 3 – Avanzato	corionamniosite necrotizzante	Abbondanti neutrofili nel sacco amniotico con carioressi neutrofila necrosi dell'epitelio amniotico e/o ispessimento o ipereosinofilia della membrana basale amniotica
Grado 1 – Lieve/Moderato	Non necessaria alcuna terminologia specifica	Diversa da quella "severa"
Grado 2 – Severo	Corionamniosite acuta severa o con microascessi	Banda continua di neutrofili confluenti (ogni aggregato con più di 10 x 20 cellule per asse) o microascessi subcoriali



Risposta infiammatoria fetale	Terminologia diagnostica	Definizione
Stadio 1 – Precoce	Solo vasculite coriale o flebite ombelicale	Neutrofilo nella parete dei vasi del piatto coriale o della vena ombelicale
Stadio 2 – Intermedio	Arterite o pan-vasculite ombelicale	Neutrofilo nella parete di una o due arterie ombelicali, con o senza flebite ombelicale
Stadio 3 – Avanzato	Funisite necrotizzante con paravasculite concentrica ombelicale	Neutrofilo con o senza <i>debris</i> necrotico in archi o bande intorno a uno o più vasi ombelicali
Grado 1 – Lieve/Moderato	Non necessaria alcuna terminologia specifica	Diversa da quella “severa”
Grado 2 – Severo	Risposta infiammatoria fetale severa o intensa vasculite coriale o ombelicale	Infiltrato neutrofilo intramurale quasi confluyente nelle pareti vascolari con decolorazione o degradazione delle fibre
Altro da indicare	Associata/e trombosi vascolare/i	Trombosi recenti associate a neutrofilo intramurali vascolari

Si raccomanda di trasmettere correttamente ai ginecologi/neonatologi richiedenti l'esame, che in Anatomia Patologica i termini “acuto”, “subacuto”, “cronico” **non hanno una prevalente valenza temporale** (non identificano, cioè, da quanto è in atto il processo infiammatorio), **ma eziologica e/o prognostica** (indirizzo circa la tipologia di patologia infettiva – batterica; micotica; virale – o la condizione che ha scatenato la risposta infiammatoria e le sue possibili ripercussioni sul feto/neonato).

Nell'**eventuale descrittiva** del reperto istopatologico appare, pertanto, consigliabile riferirsi a “infiltrato infiammatorio di tipo acuto” (sostenuto da granulociti neutrofilo e macrofagi) o a “infiltrato infiammatorio di tipo subacuto” (infiltrato infiammatorio di tipo misto, acuto e cronico, con particolare localizzazione dell'infiltrato stesso – vedi AFIP 2021, pg. 140) o a “infiltrato infiammatorio di tipo cronico” (sostenuto per lo più da linfociti, granulociti basofili, granulociti eosinofili).

La **corionamniosite subacuta**, caratterizzata dalla commistione di granulociti neutrofilo e infiltrato infiammatorio di tipo cronico nel sacco amniotico con relativo coinvolgimento del mesoderma del piatto coriale, è associata, soprattutto quando si manifesta unitamente a necrosi dell'epitelio amniotico, a incremento del rischio di sviluppo di displasia broncopolmonare o a patologie polmonari croniche.

La **funisite necrotizzante** si associa allo sviluppo di malattie croniche polmonari, infezioni congenite, enterocolite necrotizzante, danni neurologici. È, inoltre, utile specificare la tipologia e, quando la flogosi è arteriosa, il numero di vasi coinvolti poiché la prognosi del neonato è diversa.

Nel caso sia utile esplicitare il **tempo di insorgenza della infiammazione** della placenta e del cordone ombelicale, **ambito**, per altro, **più di pertinenza dell'audit clinico che della diagnostica clinicamente orientata**, fare riferimento a *Redline R.W. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2006;11:296-301.*



## **2. Villite cronica a eziologia ignota (VCEI)**

Questa patologia ha presumibilmente causa non infettiva e l'infiltrato infiammatorio si localizza *prevalentemente all'interno dei villi coriali*.

L'infiltrato infiammatorio è fatto da linfociti materni, costituiti prevalentemente da linfociti T CD8+, associati ad una componente di linfociti CD4+, monociti, macrofagi e cellule fetali di Hofbauer CD68+. Linfociti T regolatori (CD25/FOXP3+) possono essere presenti.

Eziologicamente la VCEI viene inquadrata come un disordine immunologico, simile ad una reazione dell'ospite (la madre) verso un trapianto allografico (l'unità feto/placentare).

La sua patogenesi vede l'attivazione delle cellule fetali di Hofbauer che iniziano a produrre fattori che attraggono all'interno dei villi coriali linfociti T materni. I linfociti materni entrano all'interno dello stroma villare sfruttando varchi conseguenti a zone di necrosi trofoblastica.

**Macroscopicamente** non presenta caratteri specifici ma, quando è di alto grado e diffusa, può associarsi a villi in regressione fibrotica avascolare e/o depositi di fibrinoide perivillare; in questi casi l'esame macroscopico della placenta può rilevare zone di colore pallido, singole o distribuite a "macchie di leopardo", o incremento della consistenza parenchimale o riduzione del peso e delle dimensioni della placenta.

**Istologicamente** lo stroma dei villi interessati appare ipercellulato, espanso e meno vascolarizzato, nelle fasi iniziali della patologia, per poi tendere progressivamente verso la fibrosi avascolare.

Tipicamente nella stessa placenta la patologia si presenta in differenti stadi evolutivi, con commistione di aree in fase iniziale di evoluzione ed aree in progressione fibrotica, fino alla presenza di villi nettamente sclerojalini senza più infiltrato infiammatorio. Può anche essere presente obliterazione e/o infiammazione (vasculite), anche plurifocale, di vasi staminali.

L'infiltrato infiammatorio è prevalentemente costituito da linfociti T materni e cellule di Hofbauer fetali ma possono esserci anche scarsi linfociti B o NK materni.

Al contrario **dovrebbero essere assenti plasma cellule e granulociti neutrofili**: se presenti va fortemente presa in considerazione **l'eziologia infettiva** dell'infiltrato infiammatorio e vanno, quindi, cercati altri segni istopatologici che confermino questa ipotesi, possibilmente caratterizzando l'agente infettivo causativo.

In presenza di una villite cronica diffusa e di alto grado, il rilievo di plasmacellule, di eritroblasti, di emosiderina nello stroma villare, di edema villare, di trombosi dei vasi coriali, devono incrementare il sospetto di **villite cronica ad eziologia infettiva**.

Molti casi di villite cronica da eziologia infettiva sono sostenuti dal CMV: al sospetto è quindi buona pratica eseguire la ricerca del CMV anche con specifica reazione immunistochimica.

Se la VCEI viene identificata nel campionamento standard della placenta (comprensivo di tre aree parenchimali a tutto spessore macroscopicamente senza segni di patologia nodulari) è raccomandato ampliare il campionamento fino a 6 o 7 inclusioni in paraffina di parenchima, non solo perché il campionamento standard evidenzia il 62% delle villiti, mentre quello esteso ne rileva l'85%, ma anche perché la distribuzione e il grado della patologia possono cambiare.

**Nel referto diagnostico anatomopatologico va specificata la distribuzione della patologia e il suo grado.**



Il **grading** viene suddiviso in:

Basso grado: presenza di meno di 10 villi contigui interessati (così detto: “focolaio”) con presenza di più di un focolaio.

La sua distribuzione può essere “focale” o “multifocale”.

Alto grado: presenza di più di un focolaio in più di un preparato istologico con presenza di almeno un focolaio con più di 10 villi contigui interessati dalla patologia. La sua distribuzione può essere “multifocale” o “diffusa”.

La **distribuzione** può essere:

Focale: patologia presente in un preparato istologico, dove sono presenti almeno due focolai, tutti costituiti da meno di 10 villi contigui affetti.

Multifocale: (*in presenza di patologia di “basso grado”*)

patologia presente in uno o più preparati istologici, con focolai costituiti tutti da meno di 10 villi contigui affetti.

(*in presenza di patologia di “alto grado”*)

patologia presente in uno o più preparati istologici, con focolai multipli, almeno uno dei quali costituito da 10 o più villi contigui affetti.

Diffusa: Rilievo di almeno un focolaio di villite in più di un campo istologico a 10x.

### **Raramente, questa patologia può essere rappresentata da un unico focolaio.**

Se il quadro permane dopo più esteso campionamento, il quadro istopatologico di VCEI va refertato come:

Non gradabile – possibile basso grado: quando il focolaio è costituito da meno di 10 villi contigui affetti.

Non gradabile – possibile alto grado: quando il focolaio è costituito da 10 o più villi contigui affetti.

**La definizione del grado di questa patologia è importante**, poiché il suo “alto grado” si associa in modo significativo con restrizione della crescita fetale, danni neurologici permanenti e rischio di ricorrenza. Inoltre, quando questa patologia **ricorre** in una successiva gravidanza si associa frequentemente a esiti sfavorevoli della gravidanza, tra cui mortalità perinatale, ricovero del neonato in terapia intensiva, encefalopatia neonatale, paralisi cerebrale, ecc.

Nel suo complesso la VCEI è riconosciuta nel 5%-15% delle placente da gravidanza a termine, mentre è molto più rara nel pretermine. Questa ampia variabilità è stata influenzata, prima della Consensus Conference di Amsterdam (*Khong T.Y et Al. Sampling and definition of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:698-713*), dall’ampia variabilità dei criteri diagnostici adottati.

Il suo tasso di ricorrenza è considerato variabile tra il 10% e il 37%, ma è certo che **nei casi in cui ricorre, il rischio di esiti sfavorevoli della gravidanza è maggiore rispetto alla prima gravidanza in cui si è presentata.**

La Consensus Conference di Amsterdam consiglia di specificare nel referto diagnostico anatomicopatologico la **localizzazione dei focolai di villite**, nel seguente modo: “**parabasale/parasettale**”,



“a distribuzione random nel parenchima intermedio tra il piatto materno (basale) e quello fetale”, “in sede subcoriale” o a distribuzione combinata tra le precedenti.

Questo perché il significato di questi differenti patterns non è ancora del tutto chiarito ma è noto che **la distribuzione “parabasale e basale” della villite si associa spesso a deciduite cronica e che questa associazione è più frequente nelle gravidanze insorte da PMA o da ovo-donazione**, condizioni che possono presentare una interazione immunologica materno-fetale aberrante.

**La VCEI può associarsi a intervillite cronica.**

Quando questa associazione è presente la sua localizzazione è frequentemente basale/parabasale e **l'infiltrato infiammatorio è maggiormente polimorfo**, comprendendo, oltre a linfociti T, anche monociti/macrofagi attivati materni e rari granulociti neutrofili.

Se l'intervillite è predominante su di una villite cronica di basso grado, deve essere considerata l'ipotesi di **“villite cronica istiocitaria”** (vedi punto 3 sottostante).

**Altre associazioni** possono essere con: corionamniosite cronica, deciduite cronica, vasculite corionica eosinofila/a cellule T.

### 3. Intervillite cronica istiocitaria (ICI)

Questa patologia **si svolge prevalentemente nello spazio intervillare** e ha distribuzione a focolai multipli; il coinvolgimento della placenta può essere estremamente variabile per estensione ma nelle aree coinvolte si osserva un marcatissimo infiltrato istiocitico intervillare, spesso associato ad incremento dei depositi di fibrina perivillare ma **senza la presenza di una significativa villite cronica**.

**Un processo infiammatorio intervillare sostenuto in grande prevalenza da istiociti può caratterizzare diverse infezioni, sia virali che batteriche.**

In questi casi le cellule nettamente prevalenti sono sempre gli istiociti, ma, se l'eziologia non è batterica, le tipologie di cellule infiammatorie si arricchisce ma i granulociti neutrofili sono scarsi o assenti, mentre quando l'eziologia è batterica (anche da infezione transitoria) l'infiltrato infiammatorio diventa maggiormente misto o si osserva una prominente villite o la presenza di ascessi.

Quando l'eziologia di questa infiammazione è infettiva, nel referto diagnostico la patologia da riportare è quella di **“placentite cronica”**, specificando eventualmente nella parte descrittiva della diagnosi la presenza di un prevalente infiltrato intervillare istiocitario.

**L'entità diagnostica ICI e quindi la denominazione “intervillite cronica istiocitaria” va riservata ai casi che non hanno eziologia infettiva.** L'eziologia non infettiva prevede varie cause ma, tra queste, le principali sono: reazione materna umorale allogenica alla placenta in quanto materiale simile ad un “trapianto allogenico”; disordini autoimmuni materni; trombocitopenia feto/neonatale alloimmune.

**Può associarsi** ad evidenze istologiche di malperfusione vascolare materna della placenta, probabilmente dipendendo quest'ultima da alterazioni vascolari materne nella sede dell'impianto placentare, indotte dalle stesse malattie materne scatenanti l'intervillite.

**Le gravidanze da tecniche di procreazione assistita presentano un tasso più elevato di questa patologia rispetto alle gravidanze insorte spontaneamente.**

L'infiltrato infiammatorio è estesamente rappresentato da istiociti (cellule CD68+), con la possibile copresenza di minoritarie quote di linfociti T (sia CD8+, che CD4+ in numero simile).



In corso di ICI il sinciziotrofoblasto risulta ICAM-1+ ed esprime C4d in corrispondenza della superficie microvillare. Nella decidua associata al piatto materno placentare si può osservare l'incremento dei linfociti T-regolatori e la presenza di autoanticorpi materni.

I **criteri diagnostici** oggi definiti sono i seguenti (AFIP, 2021; pg. 264):

1. L'intervillite è presente in almeno il 5% dello spazio intervillare materno.
2. L'80% delle cellule che compongono l'infiltrato infiammatorio devono essere CD68+; la restante parte è rappresentata dalla possibile commistione di cellule T regolatorie, cellule B, cellule T helper, cellule T citotossiche.
3. L'etiologia infettiva dovrebbe essere esclusa.

L'intervillite dovrebbe essere **presente in almeno due dei tre campioni di parenchima macroscopicamente normale previsti nella routine diagnostica**; se non sono disponibili i tre campioni previsti (come può accadere nell'abortività del I trimestre), **almeno il 5% dello spazio intervillare osservabile** deve essere coinvolto dalla patologia.

È stata anche proposto un sistema di **grading** della ICI:

Grado 1: Infiltrato infiammatorio e incremento della fibrina in meno di 10% dello spazio intervillare.

Normalmente non rappresenta un incremento di rischio di morte intrauterina o aborto.

Grado 2: Coinvolgimento dello spazio intervillare superiore al 10% ma entro il 50%.

Tasso di perdita della gravidanza del 29%.

Grado 3: Coinvolgimento dello spazio intervillare superiore al 50%.

Tasso di perdita della gravidanza del 73%.

(Capuani C et al. *Specific infiltration pattern of FOXP3+ regulatory T cells in chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology. Placenta. 2013;34:149.154*).

**La patologia può essere osservata in tutti i trimestri di gravidanza**; nel terzo trimestre avanzato la presenza di più 50 cellule CD68+ nello spazio intervillare di un campo microscopico ad alto ingrandimento (40x) è considerata diagnostica per questa patologia, mentre il range di normalità per istiociti circolanti nello spazio intervillare è considerato fino a 25 cellule per HPF; il rilievo di un numero di cellule CD68+ compreso tra 26 e 50 è considerato, di per sé, **suggestivo ma non diagnostico** (Heller D.S. *CD68 immunostaining in the evaluation of chronic histiocytic intervillitis. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:657-659; AFIP 2021, pg.265*).

Altri osservatori ritengono che **nel primo trimestre e all'inizio del secondo**, la presenza anche di rari focolai costituiti da 25 o più cellule CD68+ nello spazio intervillare, debba indurre a considerare fortemente la diagnosi di questa entità.

Sebbene la maggior parte degli studi consideri le entità **"intervillite cronica istiocitaria"** e **"villite cronica da etiologia ignota"** come mutualmente esclusive, alcune evidenze tendono a considerarle come lo spettro di un unico disordine biologico.

Nei casi in cui entrambi le entità siano presenti, **l'anatomopatologo nel suo referto diagnostico deve indicare quale sia il pattern prevalente**, indicando l'altro come "associato".



**L'ICI si associa ad un elevato rischio sia di mortalità perinatale oltre che di aborto spontaneo, oltre che di restrizione della crescita fetale.**

Il tasso di mortalità prenatale varia tra il 47% e il 67% mentre quello neonatale è ugualmente elevato, poiché solo il 32% dei neonati affetti sopravvive dopo una settimana dalla nascita.

Il **tasso di ricorrenza** di questa patologia è discusso in letteratura, variando nelle diverse casistiche dal 7,5% al 100%. La meta-analisi condotta da Bos et al. ha definito un rischio di ricorrenza **dell'80%** (Bos M et al. *Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: a systematic review. Placenta. 2018;61:80.88*).

Quando si giunga alla diagnosi di ICI ne **vanno avvisati l'ostetrico** (poiché essa ha un elevato rischio di ricorrenza e per ricercare nella madre l'eventuale presenza di malattie autoimmuni) e, se la gravidanza si è conclusa con un nato vivo, **il neonatologo/pediatra** (per escludere la presenza di trombocitopenia alloimmune nel neonato o altre patologie).

#### **4. Deciduite cronica (DC)**

Patologia caratterizzata dalla marcata presenza di linfociti a/o plasmacellule infiltranti la decidua annessa al piatto materno placentare o, più raramente, la decidua parietale/capsulare.

L'**eziologia** non è chiara.

L'ipotesi prevalente è che sia espressione di disordine immunologico, ma la sua relazione con alcune infezioni congenite, in particolare la sifilide, pone il sospetto che possa avere anche eziologia infettiva.

Può caratterizzare le placente da travaglio anomalo e, in particolare, quelle da parto pretermine.

**La sua correlazione con l'endometrite cronica non è stata chiarita eziopatogenicamente ma risulta molto intrigante** (Edmondson N et al. *The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labor without clinical chorioamnionitis. Pediatr Dev Pathol. 2009;12:16-21*).

Quest'ultima osservazione **motiva l'opportunità di ricercare**, dopo una gravidanza caratterizzata da DC e prima dell'inizio della successiva, la presenza nella donna di **endometrite cronica**, condizione che può complicare l'adeguato impianto placentare.

**La presenza di linfociti nella decidua**, in particolare nella gravidanza andata incontro a travaglio, è normale e il problema è definire il **punto di passaggio** tra il normale e il patologico.

Un criterio di maggiore certezza è dato dalla **presenza/assenza di plasmacellule** poiché queste nella decidua/endometrio non dovrebbero essere presenti (il sottostante schema di gradazione proposto da Maroun ne ammette però fino a 4 in un HPF).

**In assenza di plasmacellule** la diagnosi di DC di grado lieve appare molto soggettiva, **ma vi è un buon accordo interosservatori nel caso di alto grado.**

Maroun et al. hanno proposto il seguente schema di **grading** della **deciduite cronica linfo/istiocitica e plasmacellulare**:

Grado 0: meno di 50 linfociti per HPF e meno di 5 plasmacellule.

Grado 1: più di 50 linfociti per HPF e almeno un focolo di più di 5 plasmacellule.

Grado 2: aree di flogosi a distribuzione "a macchie di leopardo", solo occasionalmente confluenti tra loro, con 10 o più plasmacellule nelle regioni di confluenza.

Grado 3: Infiammazione diffusa e confluyente con 10 o più plasmacellule in un HPF.



(AFIP, 2021, pg. 198. Maroun LL et al. *Pathologic evaluation of normal and perfused term placental tissue. Pediatr Dev pathol.* 2014;17:330-338).

Linfociti si possono raccogliere intorno a vasi deciduali mal adattati alla gravidanza nell'ambito della arteriopatia deciduale e **questo pattern istopatologico non va confuso con la deciduite cronica.**

**In assenza di plasmacellule la DC va considerata solo se l'infiltrato infiammatorio NON è vasculocentrico ma diffuso, sebbene irregolarmente.**

L'associazione con villite cronica rafforza la sicurezza diagnostica; in questo caso AFIP 2021 raccomanda di **specificare e gradare nel referto diagnostico anatomopatologico, entrambe le patologie** (per esempio: "Villite cronica ad eziologia ignota, di alto grado, associata a deciduite cronica linfoistiocitica e plasmacellulare, di grado 2").

La DC **non va confusa con la necrosi deciduale diffusa leucocitoclastica.**

## 5. Trombosi, varici e aneurismi del cordone ombelicale

Le **trombosi** dei vasi ombelicali sono rare ma associate a significativa morbilità e mortalità fetale. Sono **più comuni nella vena** ma possono incorrere anche nelle arterie o in entrambi i tipi di vaso.

I vasi del cordone ombelicale possono essere sede di **dilatazioni e tortuosità patologiche**, che sono **spesso sede di trombosi.**

**Gli aneurismi arteriosi e le varici venose sono associate ad incremento del rischio di morbilità e mortalità perinatale.**

### Trombosi nei vasi del cordone ombelicale

Possono interessare da uno a tutti e tre i vasi ombelicali.

Le cause più frequenti sono: compressione (nodi veri, prolasso e ostruzione, intrecci, attorcigliamenti), iperspiralizzazione, infiammazione, esposizione prolungata al meconio con mionecrosi, abuso materno di eroina,

L'ipercoagulabilità ematica fetale è una causa rara di trombosi nei vasi cordonali ma può essere associata a **coagulopatie ereditarie o diabete materno.**

**Macroscopicamente** raramente il cordone ombelicale presenta vasi dilatati/ectasici perché le loro trombosi occludenti sono occasionali. Le trombosi in questi vasi sono per lo più murali e non occlusive. Nella sede di trombosi può comparire alterazione del colore del cordone.

Le sedi strutturalmente anomale del cordone ombelicale vanno campionate per l'esame istologico. **Nel sospetto di morbilità o mortalità perinatale da patologia del cordone ombelicale** (anche insorto dopo il primo campionamento di routine della placenta), **si raccomanda di effettuare almeno tre campioni di cordone ombelicale da differenti sedi** (in particolare se morfologicamente anomale) **oltre a quelli previsti per il campionamento standard** e di utilizzare per la diagnostica, oltre all'Ematossilina-Eosina, anche la colorazione speciale con Ematossilina acida fosfotungstica (**PTAH**).

Queste procedure permettono di migliorare sensibilmente la possibilità di diagnosi di questa patologia (AFIP, 2021. Pg.84).



**Istologicamente** le trombosi insorte recentemente rispetto al momento del decesso del feto sono più difficili da diagnosticare, in quanto senza una colorazione con PTAH non è possibile identificare all'interno del materiale ematico intravasale l'aggregazione iniziale della fibrina.

Per fare diagnosi di trombosi (**diagnosi unicamente istologica**) si devono rilevare **almeno una di queste condizioni**:

- organizzazione, laminare o almeno reticolare, della fibrina nel materiale ematico endoluminale;
- aderenza del trombo alla parete con sottostante danno/assenza endoteliale;
- danno alla parete vascolare.

I trombi insorti da tempo sono facilmente riconoscibili, perché o parzialmente costituiti da materiale mio-fibromatoso frammisto a fibrina organizzata o perché sede di calcificazioni distrofiche o perché interessati da fenomeni di ricanalizzazione.

Le trombosi del cordone ombelicale possono essere favorite dalla presenza di vasculite acuta nell'ambito di reazione infiammatoria fetale, ma l'infiammazione può decorrere senza causare danni trombotici.

In assenza di altre evidenti patologie capaci di produrle, il rilievo nella rete vascolare fetale placentare di **emboli** deve spingere a ricercare la presenza di **trombosi arteriosa** cordonale, come il rilievo di **carioressi** vascolare nello stroma nei villi intermedi o terminali deve spingere a ricercare una **trombosi venosa** nel cordone, come detto **ricampionando estesamente** il cordone.

In **diagnosi differenziale** con la trombosi vascolare va posta la congestione vascolare, spesso segmentaria, conseguente a **clampaggio** di un cordone ombelicale congesto.

La marcata congestione vascolare, l'organizzazione della fibrina, l'aderenza del trombo alla parete vascolare/endotelio, il danno alla parete vascolare sono tutti elementi che fanno propendere per una vera trombosi.

### **Varice venosa**

L'espansione localizzata (singola o multipla) della vena ombelicale **può interessare sia il suo tratto intra-addominale che quello extra-addominale**, causando, in quest'ultima evenienza, una o più protuberanza a bulbo del cordone ombelicale.

È dovuta ad assottigliamento della parete muscolare venosa. **La sua sede intra-addominale è più frequente.**

L'ectasia varicosa può essere molto ampia e **spesso è sede di trombosi**: in una serie studiata da Lee et al. la trombosi vascolare era presente nel 50% dei casi e il **75% delle trombosi era associata a morte intrauterina** (Lee JH et al. *A huge umbilical vein aneurysm: case report and a brief review of literatures describing umbilical vessel aneurysm. Korean J Perinatol. 2014;25:178-183*).

La **rottura della varice** è una sua possibile terribile complicanza, essendo associata alla morte del feto per dissanguamento.

**Altre complicanze** possono essere la trombocitopenia fetale e la coagulopatia da consumo.

La "**Displasia mesenchimale della placenta**" ha come suoi aspetti caratterizzanti la presenza di multiple ampie varici, spesso trombizzate, sia a carico della vena ombelicale che delle vene coriali nel piatto fetale della placenta.



**Macroscopicamente** è rappresentata da uno o più tratti venosi dilatati e tortuosi che sulla superficie del cordone formano una o più protuberanze a bulbo con sommità di colore bluastrò. Normalmente ha dimensione maggiore compresa tra 6 mm e 20 mm ma ne sono state descritte anche di 80 mm.

La varice venosa **può associarsi a anomala inserzione del cordone ombelicale, placenta circumvallata, displasia mesenchimale della placenta.**

**Istologicamente** la parete venosa nel tratto varicoso appare assottigliata con variabile perdita della muscolatura liscia e rottura della lamina elastica.

Sul contorno dei tratti vascolari varicosi **la gelatina di Wharton è scarsa** e comunque non aumentata: questo è un importante criterio per **differenziare le varici dai falsi nodi del cordone ombelicale**, i **falsi nodi** sono costituiti da vasi protuberanti e contorti ma senza la presenza al loro interno di una vena varicosa predominante; inoltre, si caratterizzano per la presenza di **abbondante gelatina** di Wharton.

Nel caso di rilievo di multiple varici ombelicali e coriali deve essere presa in considerazione l'ipotesi di **displasia mesenchimale della placenta**. In questo caso è raccomandata l'esecuzione del cariotipo fetale, di array-CGH e di valutazione immunoistochimica di p57, per l'accertamento di questa patologia e la sua diagnosi differenziale.

### **Aneurisma arterioso**

Questa patologia, definita dall'assottigliamento e conseguente cedimento di un tratto della parete di una o più arterie, è più frequente nei vasi coriali rispetto a quelli cordonali.

Per ragioni ignote si associa con la trisomia 18 e con il sesso maschile e la maggior parte dei casi coinvolge gravidanze caratterizzate da **arteria ombelicale unica** (presente quest'ultima condizione in più del 60% degli casi di aneurisma arterioso descritti).

**Solo un terzo dei soggetti affetti sopravvive e la mortalità può essere anche neonatale.**

Il decesso perinatale può avvenire sia per trombosi o rottura, e conseguente emorragia, dell'aneurisma (che spesso si realizzano durante il parto) o per sua compressione dei vasi ombelicali adiacenti, ma anche per le patologie malformative o la cardiomegalia associata alla aneuploidia del soggetto portatore.

Altre sue **associazioni** patologiche possono essere con: restrizione della crescita fetale, anemia, trombocitopenia, coagulazione intravascolare disseminata.

**Macroscopicamente** l'aneurisma ha diametro medio di 4 cm ma può essere anche molto largo (uno è stato descritto della lunghezza di 13 cm e del diametro di 5 cm; un altro del diametro di 6 cm).

**Molti aneurismi sono localizzati in corrispondenza o in prossimità dell'inserzione del cordone ombelicale alla placenta.**

Normalmente l'aneurisma protrude dallo strato protettivo della gelatina di Wharton e questo **lo distingue** sia dai falsi nodi del cordone ombelicale (in cui la gelatina è aumentata), sia dagli ematomi e emangiomi del cordone (nei quali l'ispessimento del cordone coinvolge tutte le sue componenti).

La diagnosi differenziale tra aneurisma arterioso e vena varicosa è solo istologica.

**Istologicamente** le descrizioni disponibili sono ancora occasionali. Il pattern più osservato è quello costituito da calcificazione intimale, assottigliamento della tonaca media e sostituzione dell'endotelio con materiale fibrinoide. Uno studio ha rilevato anche dissezione della parete arteriosa (tipo aneurisma disseccante).



In caso di rilievo di aneurisma arterioso del cordone ombelicale **si consiglia** di eseguire esame citogenetico sul feto/neonato se non già effettuato.

### **6. Alterazioni parenchimali placentari indicative di malperfusion vascolare fetale della placenta (MVF).**

Questa patologia si caratterizza per un danno, morfologico e funzionale, al parenchima placentare, conseguente ad ostruzione del flusso ematico nella rete vascolare fetale.

I suoi **marker anatomopatologici** sono rappresentati da: evidenza di perdita (completa o parziale) del flusso ematico fetale nella placenta (placenta troppo grande o troppo piccola), distruzione vascolare (villi coriali avascolari; carioressi vascolare) e/o trombosi vascolari. **Il danno villare inizia dall'interno** e il trofoblasto, bagnato dal sangue materno, può rimanere inalterato per molto tempo rispetto all'insorgere e progredire del danno stromale e vascolare.

La MVF della placenta non è frequente ma il suo riconoscimento è importante per la sua **associazione con la morbilità e la mortalità perinatale**.

L'**eziologia** di questa patologia può essere molteplice, mentre la sua **patogenesi** è legata al realizzarsi di trombosi endoluminali in sedi più o meno estese.

Le **trombosi vascolari** si possono realizzare per tre fattori: stasi, ipercoagulabilità del sangue, danno endoteliale.

La **stasi** del flusso ematico può avere molte cause, tra cui: compressione/stiramento del cordone ombelicale o compressione del piatto fetale; nodi veri del cordone ombelicale; iperspiralizzazione/attorcigliamento del cordone ombelicale; vasi membranosi conseguenti a inserzione velamentosa del cordone ombelicale o alla presenza di lobi accessori placentari; cuscinetti endoteliali nei vasi fetali (cordonali, coriali, staminali).

La stasi è anche una complicanza dell'eccessiva lunghezza (con o senza iperspiralizzazione) del cordone ombelicale o dell'insufficienza cardiaca fetale.

In molte di queste condizioni possono crearsi le condizioni per un flusso intermittente nella rete vascolare fetale, in grado di ridurre la capacità di resistenza all'anossia del feto, oltre a determinare un danno progressivo al parenchima placentare.

L'**ipercoagulabilità del sangue fetale** può avere cause genetiche o acquisite (come esposizione a IgG antifosfolipidi o anticorpi antiplastrine materne) o potenzialmente conseguire a sepsi o policitemia.

Il **danno endoteliale** (causante foci trombogenici anche nei vasi di calibro minore della rete vascolare fetale) può conseguire a flogosi (da villiti, vasculite "eosinofila/a cellule T", risposta fetale alla corionmaniosite acuta), all'esposizione a tossine (come nel caso della mionecrosi associata all'esposizione al meconio) o ad ipossia.

**Macroscopicamente** la placenta coinvolta da MVF può risultare piccola o eccessivamente pesante per l'età gestazionale.

Possono essere evidenti diverse anomalie strutturali/patologie del **cordone ombelicale**, come: inserzione patologica (marginale o membranosa), iperspiralizzazione, restringimenti, girazione verso destra, pattern di iperspiralizzazione "segmentato" o "a treccia" (*Ernst LM et al. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlation with placental histology and stillbirth. Placenta. 2013;34:584*), eccessiva



lunghezza, nodi veri. Nei vasi ombelicali o coriali possono essere osservati ampi trombi, mentre va posta attenzione alla placenta con marcata esposizione al **meconio** (placenta con membrane verdastre) in quanto questa condizione può indurre danno vascolare che, a sua volta, può essere causa di MVF. Per lo stesso motivo vanno cercati i segni (prima all'esame macroscopico e poi a quello istologico) di MVF nelle placente con segni macroscopici di **corionamniotite acuta**, in particolare se coinvolgente il cordone ombelicale, in quanto la risposta infiammatoria fetale può danneggiare l'endotelio e produrre foci trombogenici nella rete vascolare fetale.

Nel caso di MVF da danno ai grandi vasi e con danno parenchimale segmentario/completo, possono essere apprezzabili ampie aree di parenchima placentare pallido e di consistenza aumentata che, tuttavia, **mantengono consistenza spugnosa**, a differenza degli infarti placentari non recenti e dei marcati depositi di fibrina.

**Istologicamente** la MVF può presentare **diverse varianti**:

- **Trombosi di grandi vasi**

È importante definire se il vaso trombizzato è arterioso o venoso e **indicare nel referto anatomo-patologico dove è localizzato** (cordone ombelicale, piatto coriale, villi staminali maggiori): nel corion del piatto fetale placentare le arterie sono quelle più prossime al sacco amniotico e scavalcano le vene, che sono sottostanti; la differenziazione tra vasi arteriosi e venosi nel piatto coriale placentare è **più agevole macroscopicamente** e, pertanto, chi esegue l'esame macroscopico deve porre molta attenzione nell'individuare eventuali trombi dei grandi vasi e a localizzarli. **Le trombosi a carico dei grandi vasi sono più frequentemente venose.**

- **Obliterazione dei vasi staminali** (sclerosi fibromuscolare)

Le forme di recente insorgenza si caratterizzano per lo stravasamento di emazie nella parete del vaso, con scomparsa del lume e fibroblasti fusati che sono distribuiti disordinatamente in quella che prima era l'area del lume vascolare. Un altro pattern istopatologico di questa variante in fase iniziale è quello caratterizzato da una crescita fibromuscolare endoluminale che frammenta il lume in piccoli canalicoli rivestiti da endotelio: va posta attenzione a **non interpretare** questo pattern istologico come segno di ricanalizzazione vascolare.

Le lesioni di non recente formazione si caratterizzano per completa obliterazione del lume vascolare da parte di tessuto fibromuscolare. Il riconoscimento di questo pattern avanzato può essere difficile sia per la presenza di cuscinetti endoteliali intraluminali, che per sezioni di taglio parallele al vaso che non permettono di rilevare il lume vascolare: come conferma della presenza di questo pattern, è utile cercare la presenza di villi avascolari nel parenchima tributario.

A sua volta, l'obliterazione di vasi staminali è segnale di una sovrastante trombosi occlusiva di grandi vasi o di una forma "segmentaria/completa" di malperfusionazione vascolare fetale.

- **Depositi di fibrina intramurale** (Cuscinetti endoteliali; Cuscinetti di fibrina intimale)

L'obliterazione vascolare (di varia entità) è prodotta dalla protrusione all'interno del lume di materiale fibromixioide sottoendoteliale.

Le lesioni più recenti presentano in superficie depositi laminari di fibrina sopra o in prossimità della superficie endoteliale mentre quelle più vecchie presentano laminazione della fibrina profonda o calcificazioni distrofiche.



Questo pattern istopatologico può essere isolato o diffuso e, nel singolo vaso, manifestarsi sotto forma o di “cuscinetto endoluminale” (singolo o multiplo) o come ispessimento circonferenziale coinvolgente l’intera superficie del lume vascolare.

Sono **più frequenti nei vasi staminali** ma, più raramente, si possono osservare sia in quelli coriali che in quelli ombelicali.

- **Carioressi vascolare nello stroma villare** (Endovasculite emorragica)

Questa variante caratterizza la MVF da coinvolgimento della rete vascolare distale e consegue a necrosi endoteliale a livello dei villi intermedi e terminali. Il pattern istopatologico si caratterizza per lo stravasamento nello stroma villare di emazie frammentate, granulociti neutrofilici e cellule endoteliali, spesso sotto forma di pulviscolo cellulare. I villi coinvolti risultano rigonfi ed immaturi.

Questa variante **va diagnosticata** quando si rilevi **almeno in un numero variabile da 2 a 4 villi, in almeno 3 diversi cluster**.

Le colorazioni immunohistochemiche per CD34 e E-Caderina possono aiutare nel riconoscimento di questa variante, evidenziando la presenza di villi ipovascolarizzati e con frammentazione endoteliale. Si ritiene che **questa variante caratterizzi le MVF insorte poco prima del parto (circa 6-72 ore o più)**.

- **Villi avascolari**

Anche questa variante caratterizza la MVF da coinvolgimento della rete vascolare distale e rappresenta la fase evolutiva terminale del danno da MVF (villi intermedi e terminali completamente avascolari, con sclerosi ialina dello stroma ma trofoblasto preservato). **Lo spazio vascolare materno intervillare è pervio e preservato**.

Il rilievo di isolati villi avascolari, presenti qua e là nei diversi campioni di parenchima placentare, è comune; **per riconoscere questo pattern istologico come patologico** vanno applicati i criteri dettati dalla Consensus Conference di Amsterdam (vedi pagina seguente nei criteri di gradazione della MVF). Il rilievo di MVF di alto grado o di grandi focolai di villi avascolari contigui è il criterio diagnostico più valido per identificarne il suo **tipo segmentario/completo**.

Villi avascolari si possono rilevare sul contorno di infarti placentari (da arresto dell’apporto ematico materno al parenchima); in questo caso **si consiglia di refertare** la presenza di una patologia come “principale” e dell’altra come “associata” (per esempio: “Infarto placentare, di tipo usuale, centrale, di 2,5 cm, con associata limitrofa presenza di villi avascolari da malperfusionazione vascolare fetale da danno ai vasi distali, di basso grado”).

Si ritiene che **il tempo necessario per una parziale/completa oblitterazione vascolare dello stroma villare sia compreso tra 2 giorni e 2 settimane** e che **l’estesa fibrosi villare** (villi sclerojalini) **si realizzi in 2 o più settimane**.

- **Ectasia vascolare**

Si diagnostica quando un vaso coriale del piatto fetale della placenta o un vaso staminale maggiore si dilata **almeno 4 volte di più** del calibro dei vasi circostanti o, nel caso di vaso staminale, di uguale tipologia.

Si osserva normalmente in grandi vasi trombizzati o in caso di occlusione dei vasi a monte.

Il significato anatomico-clinico non è chiaro quando interessa un unico vaso; **quando ne coinvolge**



**più di uno** va considerato un potenziale rilievo di occlusione dei vasi sovrastanti e, in particolare, del cordone ombelicale.

**La diagnostica anatomopatologica della MVF, deve stadiare e gradare questa patologia.**

Nello specifico vengono identificati due **stadi** di patologia:

- Quello coinvolgente la **rete vascolare prossimale** (o “dei grandi vasi”: cordone ombelicale, coriali o staminali maggiori);
- Quello coinvolgente la **rete vascolare distale**.

La malperfusion vascolare fetale **da danno a carico dei grandi vasi** può avere due **pattern di distribuzione nel parenchima placentare**:

- Pattern **“segmentario/completo”**: trombosi o occlusione di un vaso specifico e coinvolgimento di tutta l’area parenchimale interessata dal rifornimento o dal drenaggio ematico di quel vaso. Osservando la distribuzione del danno nella placenta si rileva l’interessamento di una sua sola regione (quella tributaria del grande vaso leso) che, però, sarà danneggiata pressoché in toto (interessamento “completo”).
- Pattern **“globale/parziale”**: danno placentare esteso, (danno “globale”) ma a focolai multipli, spesso tra loro in differente stadio evolutivo, con coinvolgimento parziale all’interno dei diversi cotiledoni (interessamento “parziale”); danno correlato a flusso intermittente nella rete vascolare fetale da occlusione, arteriosa e/o venosa, a livello prevalentemente prossimale, come, per esempio: nell’occlusione completa intermittente del cordone ombelicale; nella stasi vascolare sistemica; nel vasospasmo prossimale; nell’insufficienza cardiaca (anche su base malformativa). Questo pattern si concretizza in una ipoperfusione vascolare diffusa del parenchima placentare con diffusa presenza di villi avascolari a distribuzione irregolare o di villi interessati da carioressi vascolare stromale.

In definitiva, **nel referto anatomopatologico la “MVF della placenta da danno ai grandi vasi”** può avere due pattern di distribuzione: uno **“con danno parenchimale segmentario/completo”** e l’altro **“con danno parenchimale globale/parziale”**.

Definito questo va indicato nel referto il **grado della patologia**, identificandolo come segue:

- **Basso grado**
  - Quando coinvolti i “grandi vasi”, si rilevi una o più delle condizioni sottostanti:
    - Trombosi (occlusiva o subocclusiva) di un 1 grande vaso;
    - Lesione obliterativa (vaso con completa scomparsa del lume) o deposizione di fibrina intramurale in 1 vaso staminale.
  - Quando coinvolgimento “della rete vascolare distale”, si rilevi una o più delle condizioni sottostanti:
    - Più di 3 cluster piccoli (2-4 villi) o intermedi (5-10 villi) o grandi (più di 10 villi) di villi fibrotici e avascolari, ma in assenza di ciò che definisce l’alto grado.
- **Alto grado**
  - Quando coinvolti i “grandi vasi”, si rilevi una o più delle condizioni sottostanti:
    - Trombosi (occlusiva o subocclusiva) di 2 o più grandi vasi coriali e/o staminali o multipli trombi non occlusivi o presenza di lesione obliterativa (vaso con completa scomparsa del lume) o deposizione di fibrina intramurale in 2 o più vasi staminali.



- Quando coinvolgimento “della rete vascolare distale”, si rilevi una o più delle condizioni sottostanti:
  - Più di 1 focolaio di villi fibrotici e avascolari, ognuno coinvolgente 45 o più villi, oppure presenza di un valore complessivo superiore a 15 villi fibrotici e avascolari per sezione istologica, da diversi campioni.

Le **villiti croniche**, sia da infezione che a eziologia ignota, possono essere causa di danno/distruzione vascolare su base infiammatoria, ponendo problemi di **diagnosi differenziale** con la MVF.

Nel caso in cui non sia evidente se il danno villare consegua unicamente alla villite cronica, **si consiglia** di riportare nel referto diagnostico anatomopatologico entrambe le patologie (per esempio: “villite cronica ad eziologia ignota, di alto grado, diffusa, associata a malperfusionazione vascolare fetale, di alto grado: villi avascolari in focolai multipli, a distribuzione globale/parziale”).

La MVF di basso grado ha un andamento clinico benigno nella quasi totalità dei casi, mentre quella di **alto grado è più spesso associata a morbidità/mortalità feto/neonatale**.

Nello specifico può associarsi a **sequele neurologiche**, incluse le emorragie intracraniche, l'encefalopatia, infarto cerebrale, ipotonia postnatale, ritardo nello sviluppo neurologico, paralisi cerebrale. Sono possibili anche **danni ischemici poliviscerali** da trombo-emboli o **enterocolite necrotizzante** o **difficile adattamento alla vita extrauterina** del neonato.

L'associazione con la natimortalità, la mortalità perinatale o quella pediatrica precoce è elevata: uno studio ha osservato un tasso di mortalità intrauterina 9 volte superiore in caso di MVF ed un altro ha osservato l'incremento di mortalità perinatale e neonatale.

La maggior parte delle MVF sono sporadiche e, nel suo complesso, questa patologia presenta un **basso rischio di ricorrenza**; per valutare il rischio di ricorrenza nei singoli casi, vanno identificate le MVF conseguenti a malattie tromboemboliche materne o fetali, coagulopatie ereditarie, diabete materno, sindrome da anticorpi antifosfolipidi o anticorpi antiplastrine.

### 7. Alterazioni involutive postmortali nella rete vascolare fetale e loro datazione (AIP)

Un punto critico nella diagnostica della placenta del nato morto è rappresentato dal comprendere se i danni alla rete vascolare fetale osservabili nei villi staminali e in quelli più periferici (in particolare rappresentati dai villi avascolari) siano espressione di una MVF, **possibile causa del decesso del feto**, o invece siano espressione della stasi ematica **conseguente alla morte del feto** (involuzione postmortale da ritenzione intrauterina postmortale).

I **danni involutivi sono omogenei** per distribuzione spaziale (diffusa e globale) e tempo di sviluppo (per esempio presenza di soli villi avascolari e non di commistione tra villi avascolari e villi normalmente vascolarizzati); la tipologia di danno villare/vascolare osservato è unica e diffusa (per esempio o solo carioressi vascolare nello stroma villare o solo villi avascolari).

I **danni da MVF causativi del decesso** sono **eterogenei** per distribuzione spaziale e tempo di sviluppo: si osservano tipologie di danno differenti tra loro e loro distribuzione irregolare nei diversi cotiledoni. I **trombi intravascolari organizzati**, specialmente quando calcifici, sono patologie sviluppatasi **prima** del decesso del feto.

**Le alterazioni involutive postmortali, includono sia modificazioni vascolari fetali che materne.**



Quelle **fetali** iniziano a comparire rapidamente e includono:

- Alterazioni macroscopiche del colore del cordone ombelicale (colorito rosso-bruno per passaggio nella gelatina di Wharton dei pigmenti delle emazie fetali lisate). Questa alterazione inizia a manifestarsi **dopo 6 ore dal decesso** e risulta francamente evidente entro uno o più giorni dal decesso.
- Le alterazioni involutive vascolari istologiche **iniziano** con la cariolisi **delle cellule nucleate intravascolari** a cui seguono involuzione nei vasi capillari (dei villi distali) e nei vasi muscolari (staminali e coriali).

L'involuzione dei **capillari villari** si caratterizza per l'obliterazione dei loro lumi con relativamente scarso stravasamento di eritrociti nello stroma villare; la colorazione immunoistochimica con un marcatore endoteliale (CD34 o CD31 o Fattore VIII) può aiutare a evidenziare i capillari collassati).

L'involuzione dei **vasi muscolari** si caratterizza per la progressiva crescita miofibroblastica endoluminale. Inizialmente si osservano singole cellule fusate disperse all'interno del lume vascolare; nello stadio involutivo intermedio questa proliferazione cellulare produce la suddivisione del lume in piccoli e irregolari canalicoli, simili a quelli osservabili nei processi di ricanalizzazione post-trombotica (**processo quest'ultimo di tipo vitale**). Nella fase terminale (se la ritenzione è prolungata) si giunge alla completa obliterazione vascolare con villi diffusamente sclerojalini.

Appare evidente come davanti al rilievo di queste modificazioni istopatologiche, sia indispensabile eseguire una corretta **diagnosi differenziale** con le alterazioni prodotte dalla MVF (vedi punto 6).

Dopo la morte del feto i miociti delle pareti dei **vasi del cordone ombelicale** vanno incontro ad un caratteristico allungamento, che coinvolge anche i nuclei; i nuclei col passare del tempo vanno incontro a picnosi e assumono un aspetto accorciato ma increspato che può mimare l'aspetto dei nuclei dei granulociti neutrofili, portando ad un'errata diagnosi di vasculite acuta.

In caso di dubbio, dirimere la diagnosi con colorazione immunoistochimica per CD15.

Quelle **materne** includono alterazioni sia ai **villi coriali** che allo **spazio vascolare materno intervillare**; queste alterazioni **non insorgono rapidamente** e difficilmente sono ravvisabili se il tempo intercorso tra il decesso del feto e il parto è breve.

Se la ritenzione postmortale intrauterina del feto è di vecchia data il parenchima placentare risulterà sempre più compresso (**perdita di spugnosità al tatto**), fibrotico e volumetricamente ridotto.

**Dopo alcuni giorni o più di ritenzione** intrauterina può comparire una **blanda risposta infiammatoria materna** alla liberazione di antigeni da degenerazione dei tessuti fetoplacentari. Nelle membrane libere o nella decidua annessa al piatto materno della placenta si può osservare un infiltrato granulocitario neutrofilo, lieve o moderato, all'interfaccia deciduo-coriale; questi neutrofili sono spesso in carioressi, non presentano una sostanziale migrazione all'interno delle membrane o del parenchima placentare del piatto basale e non si osserva risposta infiammatoria fetale. La **diagnosi differenziale con la corionamniosite acuta** si basa anche sul rilievo di un ampio lasso temporale tra la morte intrauterina e il parto e sull'identificazione di una spiegazione alternativa alla corionamniosite per la morte del feto in utero.

Nelle ritenzioni postmortalmente prolungate può verificarsi il distacco emorragico completo della placenta (**abruptio placentae**): in questo caso l'ematoma retroplacentare risulterà scarsamente organizzato



(**ematoma recente**, costituito da emazie ben conservate e con scarsa organizzazione della fibrina) **rispetto alle alterazioni involutive** presenti a livello del parenchima placentare.

Il distacco emorragico della placenta può causare **infarti placentari microscopici**; questi si distinguono dagli infarti realizzatisi prima del decesso per i loro margini meno circoscritti e per il loro aspetto “recente”, rispetto agli altri pattern istologici indicativi di un prolungato intervallo tra decesso del feto e momento del parto.

Dopo il decesso del feto, lentamente ma progressivamente, anche il **flusso ematico materno** all'interno della placenta decresce, fino ad arrestarsi completamente.

Il rallentamento di questo flusso può produrre **modificazioni ipossiche parenchimali** che mimano quelle tipiche della malperfusione vascolare materna della placenta e la cessazione completa del flusso nello spazio intervillare, può produrre **accumulo di fibrina perivillare**, che mima i massivi depositi di fibrina intervillare.

Le alterazioni ipossiche sono rappresentate dall'incremento dei nodi sinciziali trofoblastici e necessitano di **diversi giorni** per la loro realizzazione, mentre l'accumulo massivo di fibrina intervillare si realizza quando la ritenzione postmortale si prolunga **per settimane o più**.

Come nel caso delle modificazioni postmortali fetali, anche quelle materne si caratterizzano per essere **omogenee per distribuzione e cronologia**.

Poiché il decesso del feto interrompe il processo di ramificazione e maturazione cotiledonaria, alla nascita, nel caso di prolungata ritenzione postmortale intrauterina del feto, il parenchima placentare risulterà **immaturo** per l'epoca gestazionale.

**La corretta trasmissione delle informazioni cliniche sulla gravidanza**, comprensive dell'eventuale lasso temporale intercorso tra l'ultimo rilievo clinico di vitalità del feto e l'accertamento del decesso e di quello intercorso tra l'accertamento del decesso e il parto, è indispensabile per la corretta differenziazione tra pattern anatomopatologici che potrebbero essere di tipo involutivo postmortale o, al contrario, indicativi di patologie causative il decesso.

**La definizione anatomopatologica dell'intervallo intercorso tra il momento della morte del feto e il parto è altamente complessa** e non ha solo un importante valore diagnostico per inquadrare correttamente l'eziopatogenesi del decesso ma **può avere importanti risvolti nel caso di contenzioso legale**.

Questa diagnostica necessita, pertanto, di una grande esperienza diagnostica in patologia feto-placentare e nella routine diagnostica **si raccomanda di non riportare valutazioni molto dettagliate su questo aspetto**, limitandosi a valutazioni generiche (per esempio: “alterazioni placentari compatibili con breve ritenzione intrauterina postmortale” o “alterazioni placentari compatibili con prolungata ritenzione intrauterina postmortale”).

Nel caso sia indispensabile farlo, il giudizio diagnostico anatomopatologico deve basarsi sulla completa conoscenza degli aspetti clinici della gravidanza e, possibilmente, va demandata a consulenza da parte di anatomopatologo esperto sulla materia.



## **8. Arteriopatia deciduale (AD) e aterosi acuta (AA)**

L'**arteriopatia deciduale** comprende uno spettro di patologie vascolari delle arterie/arteriole materne spiraliformi.

Essa include le seguenti entità:

- Ectasia vascolare, con necrosi fibrinoide delle arteriole/arterie nella decidua capsulare/parietale.
- Ipertrofia della tonaca media delle arterie/arteriole spiraliformi.
- Assenza del rimodellamento delle arterie spiraliformi nella decidua basale (decidua annessa al piatto materno placentare).
- Trombi vascolari deciduali.
- Persistenza nel lume delle arterie utero-placentari del trofoblasto extravillare.

Questo spettro di alterazioni istopatologiche può aggravarsi per la comparsa di **aterosi acuta**, un tipo di arteriopatia deciduale complicata dall'infiltrazione, da parte di macrofagi carichi di lipidi (CD68+) e linfociti, della parete vascolare necrotica e/o dell'intima vascolare.

L'AD ha una stretta correlazione eziologica con il difettivo impianto dell'embrione, l'inadeguato rimodellamento delle arterie/arteriole spiraliformi nella sede dell'impianto ovulare e l'insorgere di un processo infiammatorio vascolare. Questo processo infiammatorio può prendere le forme dell'AA, processo simile a quello osservato nell'aterosclerosi.

Inoltre l'AD ha una stretta associazione con tutte le entità di danno istopatologico del parenchima placentare che caratterizzano la malperfusion vascolare materna della placenta.

**Macroscopicamente** la placenta affetta da AD non ha caratteri specifici, tuttavia può presentare tutti i tipi di alterazioni della malperfusion vascolare materna, come: basso peso, infarti placentari, cordone ombelicale sottile, aspetti di abruptio.

**Istologicamente** l'AD coinvolge irregolarmente sia il complesso delle arterie/arteriole spiraliformi, sia la parete dei singoli vasi coinvolti. Può capitare di riconoscere l'AD in un solo campione eseguito sulla placenta, poiché la gran parte delle singole arterie spiraliformi presenti nel letto vascolare placentare, rimane all'interno dell'utero materno dopo il secondamento della placenta e non è esaminabile dall'anatomopatologo se non in caso di isterectomia.

L'AD **può associarsi** a infarto placentare, accelerata maturità villare, ipoplasia villare distale, ematoma infartuale.

In più della metà dei casi di AD, in particolare quando associata a preeclampsia, l'immunofluorescenza diretta evidenzia la presenza di depositi di IgM e della frazione C3 del complemento.

Tra le diverse **varianti istologiche**, la forma più frequente di AD è costituita da **necrosi fibrinoide** della parete vascolare arteriosa, accompagnata spesso da perivasculite linfocitaria, con o senza aterosi acuta; la necrosi fibrinoide può interessare in modo circonferenziale il vaso o coinvolgerne solo focalmente la parete. Questo pattern istopatologico è **più facilmente diagnosticabile a livello della decidua parietale o capsulare**. Difatti in questa sede le arterie/arteriole spiraliformi non vanno incontro alla trasformazione in arterie utero-placentari, come invece avviene nella decidua basale. Nella decidua basale (annessa al piatto materno placentare) bisogna essere molto prudenti nel diagnosticare la "necrosi fibrinoide" in quanto le arterie utero-placentari presentano fisiologicamente sostituzione della



parete muscolo-elastica con materiale fibrinoide: il principale criterio differenziativo, in questa sede, tra il fisiologico e il patologico è basato sul riconoscimento nei quadri patologici, di necrosi fibrinoide associata a infiltrato infiammatorio perivascolare e, eventualmente, trombosi endoluminale o permanenza di trofoblasto nella parete/lume vascolare.

L'**AA** è sempre patologica in ogni tipologia di decidua si presenti e si caratterizza per la comparsa nello spessore della parete arteriosa o a livello dell'intima sottoendoteliale di macrofagi con ampio citoplasma.

Il **tipo ipertrofico dell'arteriopatia deciduale** si caratterizza per l'ipertrofia della tonaca media (muscolare) delle arterie nella decidua parietale **superficiale** (in quella profonda le arterie hanno tonaca muscolare fisiologicamente spessa); **l'ipertrofia deve coinvolgere almeno il 30% del diametro del vaso.**

La sede migliore per identificare il **difettivo/assente rimodellamento delle arterie/arteriole spiraliformi** è la decidua basale, dove tutte le arterie/arteriole dovrebbero essere state trasformate in arterie uteroplacentari (processo di venulizzazione arteriosa con marcata ectasia del lume, garantiti da sostituzione della componente muscolo-elastica della parete con materiale fibrinoide); questi vasi non- o mal-modificati possono non essere trombizzati.

Le **trombosi dei vasi deciduali** possono essere rilevate in tutti i distretti deciduali (basale, capsulare, parietale), così come l'**infiltrato infiammatorio di tipo cronico**, che può accompagnare tutti i diversi tipi di arteriopatia deciduale.

La **persistenza nel lume delle arterie utero-placentari del trofoblasto extravillare** è da considerarsi patologico nel III trimestre di gravidanza.

Hecht ha recentemente descritto un'ulteriore variante istopatologica di AD, quella **caratterizzata da frammentazione endoteliale**. Essa si caratterizza per il rilievo nelle arterie di piccolo calibro di ipertrofia della tonaca media, associata a modesta infiltrazione perivascolare da parte di piccoli linfociti; le alterazioni parietali si associato a **endoteli** rigonfi (reattivi) e distaccati dalla parete. **L'immunoistochimica è dirimente**, in quanto evidenzia che l'ipertrofia parietale non è dovuta all'incremento della componente muscolare liscia (quasi completamente assente alla colorazione con Desmina) ma alla presenza di numerosi frammenti di endotelio nel contesto della parete vascolare (materiale CD34+ e CD31+, con pattern granulare di espressione).

Questo sottotipo di arteriopatia deciduale **si associa a restrizione della crescita fetale** (spesso a quello prima considerato "idiopatico"), **con o senza preeclampsia**. (Hecht JL et al. *Revisiting decidual vasculopathy. Placenta. 2016;42:37-43*).

L'**AA** deve essere riconosciuta e **indicata nel report diagnostico anantomopatologico**, non solo per spiegare le cause degli eventuali esiti sfavorevoli della gravidanza, ma per il suo **rischio di ricorrenza** nelle successive gravidanze e, perché, le donne che la hanno sviluppato in gravidanza sono a rischio di sviluppo di **patologie cardiovascolari** in futuro. La sede migliore per evidenziarla è rappresentata dalla decidua capsulare, in particolare quella prossima al margine del disco placentare.

Nelle gravidanze complicate dallo spettro clinico dei "disordini ipertensivi" (inclusi ipertensione pre-gravidica materna, preeclampsia, restrizione della crescita fetale), **si raccomanda di prelevare per l'esame istopatologico due roll di membrane libere e di assicurarsi che i tre campioni di disco placentare senza alterazioni macroscopiche, comprendano il piatto materno, area indispensabile per questa diagnostica.**



### 9. Alterazioni parenchimali placentari indicative di malperfusion vascolare materna della placenta (MVM)

Questa patologia si caratterizza per un danno, morfologico e funzionale, al parenchima placentare, conseguente alla sua anomala perfusione determinata da una causa vascolare materna.

La MVM coinvolge la placenta nel 25%-50% delle gravidanze complicate da ipertensione materna, nel 25% di quelle complicate da feto piccolo per l'epoca gestazionale e nel 70% di quelle con restrizione della crescita fetale complicata da preeclampsia. Inoltre è stata rilevata in più del 51% delle placente di nati pretermine, sia con parto insorto spontaneamente (48%), che indotto.

**Eziologicamente** la MVM è dovuta ad una anomala perfusione materna della placenta, normalmente conseguente a patologia vascolare materna, costituita nella quasi totalità dei casi o da malattia materna cronica (come per es.: diabete mellito pregravidico insulino-dipendente, ipertensione cronica, lupus eritematoso sistemico) o a patologia vascolare della gravidanza (arteriopatia deciduale e aterosi acuta).

La patologia vascolare materna della gravidanza produce un flusso ematico materno, all'interno dello spazio intervillare, ad alta pressione e turbolento; queste caratteristiche emodinamiche riducono la capacità del flusso ematico di modellare e fare sviluppare adeguatamente la placenta, e rendono meno performanti gli scambi di gas e nutrienti da madre e figlio.

Tutto questo, interferendo con la corretta villogenesi nel corso della gravidanza, incrementa progressivamente lo stato di ipossia/ischemia sia del parenchima placentare, che del feto stesso.

Il danno viene probabilmente aggravato da quello ossidativo, simile a quello da ipossia/riperfusion tissutale.

Inoltre i vasi anomali che caratterizzano l'arteriopatia deciduale vanno più facilmente incontro a **trombosi**, con conseguente infarto placentare.

Gli **aspetti clinici materni** più associati alla MVM sono rappresentati da ipertensione arteriosa, inclusa l'ipertensione cronica, preeclampsia, sindrome HELLP (emolisi, innalzamento sierologico degli enzimi epatici, riduzione delle piastrine circolanti).

Anche se la più stretta **associazione** della MVM è con la preeclampsia, essa si associa anche a gravidanze complicate da diabete mellito, restrizione della crescita fetale, parto pretermine, lupus eritematoso sistemico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Non sembra significativamente associata con obesità materna ma risulta indipendentemente associata con l'eccessivo incremento di peso in gravidanza nelle donne diabetiche; quando la MVM si manifesta in una gravidanza complicata da diabete gestazionale aumentano i rischi di complicanze severe, come parto antecedente la 34<sup>a</sup> settimana di gestazione, necessità di ricovero del neonato in TIN, sviluppo di ipertensione materna.

Le **complicanze ostetriche** più frequenti in presenza di MVM sono l'oligoidramnios, il parto pretermine e la restrizione della crescita fetale in utero (IUGR), mentre quelle **neonatologiche** sono basso punteggio Apgar al 1° e al 5° minuto, incremento della morbilità (in particolare displasia broncopolmonare, ipertensione polmonare, enterocolite necrotizzante), alto rischio di sviluppo di distress respiratorio o di neurocompromissione, in particolare nei nati pretermine ma anche nei nati a termine.

Risulta, in presenza di MVM, anche significativamente incrementato il rischio di **mortalità perinatale**.



Il **danno placentare** da MVM può avere molti aspetti, ma la **diagnosi di MVM** può essere posta se si evidenziano **almeno due** di queste patologie:

### Caratteristiche macroscopiche

- Peso della placenta inferiore al 10° centile per l'epoca gestazionale.
- Diametro del C.O. inferiore a 0,8 cm (a termine; per altre epoche gestazionali fare riferimento a: *Proctor LK et al. Umbilical cord diameter per-centile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. Placenta. 2013;34:62–66*).
- Evidenti aspetti di ematoma retroplacentare (acuto o cronico).

### Caratteristiche istologiche

*Patologie ischemiche e/o emorragiche*

- Infarti placentari.

**Nel referto specificare il numero di infarti**; lo **stato di evoluzione** temporale (in fase acuta-subacuta – in organizzazione fibrosa – in differenti fasi evolutive); indicare le **misure dell'infarto** di dimensioni maggiori e la **percentuale di parenchima** interessato complessivamente dalla patologia rispetto al totale.

***Gli infarti marginali non sono diagnostici di MVM.***

- Ematoma retroplacentare.

**Nel referto specificare lo stato di evoluzione temporale dell'ematoma** (in fase acuta-subacuta – in organizzazione fibrosa – in differenti fasi evolutive), indicare la sua **localizzazione** (marginale, paracentrale, centrale), la misura in cm dell'area di **dimensioni** maggiori e la **percentuale** del piatto materno coinvolta rispetto al totale.

L'ematoma (condizione patologica) si differenzia dal coagulo ematico adeso al piatto materno della placenta, per la sua marcata adesione al disco placentare: al lavaggio con un getto d'acqua moderato l'ematoma non si distacca facilmente. Inoltre in caso di ematoma il piatto materno della placenta è in uno o più punti interrotto dall'emorragia o almeno marcatamente infiltrato al sangue materno.

*Maturazione cotiledonaria*

- Ipoplasia villare distale (IVD).

Si caratterizza per la presenza di immaturità villare per l'epoca gestazionale.

Questa patologia è valutabile con precisione solo dopo la 36° settimana di gestazione ma, valutando una percentuale di parenchima più vasta **tramite un più esteso campionamento**, è possibile un suo riconoscimento anche in epoche gestazionali precedenti.

Si osservano villi terminali molto piccoli, allungati e sottili, con presenza di nodi sinciziali **in più del 30% dei villi** coriali e con spazio intervillare dimensionalmente moderatamente o marcatamente incrementato. Va **gradata** come **lieve** (grado 1) o **severa** (grado 2), in base all'estensione all'interno del parenchima.

- Maturazione villare accelerata (MVA).

Quadro istopatologico apprezzabile **solo nelle placente pre-termine**.

Si caratterizza per la presenza di villi eccessivamente maturi per l'epoca gestazionale, con **incremento** delle membrane vasculo-sinciziali e dei nodi sinciziali.



**A differenza che nella “ritardata maturazione villare” qui lo spazio intervillare è mantenuto (non ridotto dimensionalmente).**

### *Altre alterazioni*

- Aumento della fibrina perivillare o intervillare.  
Incremento dei piccoli aggregati di fibrina, **rilevati in più del 7% dei villi coriali intermedi o terminali**, ma senza raggiungere l'estensione diagnostica di “massivi depositi perivillari di fibrina” o “infarto del piatto materno”.
- Incremento dei nodi sinciziali (Tenney-Parker change).  
Aggregati di nodi sinciziali (più grossi e più numerosi di quelli normalmente presenti) nei villi staminali o distali, valutati nel parenchima (75% del totale) non a ridosso del piatto fetale della placenta. **I nodi sinciziali “normali” coinvolgono meno del 33% dei villi terminali e hanno meno di 10 nuclei.** I nodi sinciziali non vanno confusi con le gemme (sprout) di sinciziotrofoblasto.
- Pseudocisti coriali.  
Cisti microscopiche, da degenerazione del trofoblasto, contenenti liquido eosinofilo.  
Osservabili in particolare nel *chorion laeve*; possono essere presenti nelle placente normali ma se in un roll di membrane libere se ne osservano **almeno 3** diventano un **marker di sospetto** di ipossia cronica, come nel caso di MVM.
- Necrosi laminare deciduale.  
Necrosi di tipo infartuale, non infiammatoria, di tratti della decidua capsulare.  
Questo pattern istopatologico deve coinvolgere **almeno il 10% del roll** di membrane nel prelievo istologico per rappresentare un **marker di sospetto** di ipossia cronica, come nel caso di MVM.  
Necrosi diffusa leucocitoclastica deciduale.  
Necrosi coagulativa con presenza di debris nucleare di cellule infiammatorie nella decidua basale.  
Associata al parto pretermine nelle gravidanze complicate da preeclampsia. Considerata conseguente a compromissione vascolare **già nel corso della gravidanza iniziale.**
- Arteriopatia deciduale (vedi paragrafo n. 8).

L'incremento di focolai di “agglutinazione villare”, di “isole di fibrinoide e trofoblasto extravillare” o il rilievo di “cellule giganti trofoblastiche nella decidua basale” non sono state considerate dalla Consensus Conference di Amsterdam tra i criteri diagnostici per MVM.

Questi pattern istopatologici sono **specifici per ipossia cronica placentare** ma non sono sufficientemente sensibili circa la MVM. Il singolo anatomopatologo, sulla base della loro numerosità e del pattern complessivo anatomopatologico osservato, dovrà valutarne la significatività tra gli elementi “corroboranti” la certezza diagnostica di MVM.

Attualmente non è stato definito uno schema standardizzato per definire il **grading** della MVM.

Tuttavia alcuni studi hanno proposto delle modalità di gradazione di questa patologia.

Il “**Grado 1**” (lieve/moderato) è definito da una placenta di peso superiore al 10° centile, da danni maturativi villari (IVD e/o MVA) che coinvolgono meno del 30% del parenchima e da non più di un infarto placentare **non** marginale.



Il “**Grado 2**” (severo) è definito da una placenta di peso inferiore o uguale al 10° centile, da danni maturativi villari (IVD e/o MVA) che coinvolgono il 30% o più del parenchima e dalla presenza di più di un infarto placentare **non** marginale. (Mestan KK et al. *Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. Placenta. 2014;35:570-574.* // Redline RW et al. *Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants. Arch Pathol Lab Med. 1998;122:1091-1098.*)

Un'altra modalità di valutazione del danno da MVM è basata sulla distribuzione del danno nella placenta, secondo i pattern “**globale/parziale**” o “**segmentale/completo**”.

Nel pattern di danno “**globale/parziale**” (ravvisabile in tutta la placenta ma “un po’ qui e un po’ là”) la patologia predominante è quella maturativa villare (IVD e/o MVA), associata a patologia vascolare deciduale (**non occlusiva**).

Nel pattern di danno “**segmentale/completo**” la patologia predominante è la patologia vascolare deciduale **occlusiva** e, quindi, associata ad infarti placentari.

Questa modalità di valutazione del danno è meno usata in quanto nella maggior parte dei casi di MVM sono **presenti entrambi i pattern**.

Il **rischio di ricorrenza** della MVM, quando severa e globale, è stato considerato variabile tra il 10% e il 25% e le gravidanze complicate da MVM hanno un rischio 4,5 volte superiore, rispetto a quelle non affette da MVM, di sviluppare preeclampsia o neonato piccolo per l'epoca gestazionale.

### **10. Massivi depositi perivillari di fibrina (MDPF) e infarto del piatto materno (IPM)**

Le entità MDPF e IPM si caratterizzano entrambe per il marcato aumento di depositi nello spazio intervillare di fibrina/fibrinoide; i depositi di fibrina, nell'area da loro interessata, occludono pressoché completamente lo spazio intervillare; nel caso di MDPF si distribuiscono diffusamente attraverso l'intero spessore della placenta, mentre nel caso di IPM sono limitati al piatto materno placentare, coinvolgendo orizzontalmente.

MDPF e IPM sono patologie rare, riconosciute in meno dell'1% di tutte le gravidanze.

Tuttavia sono **associate a elevata morbilità postnatale**, comprendente anche compromissione neurologica (paralisi cerebrale, scarso o ritardato sviluppo neurologico, gravi emorragie cerebrali intraventricolari, leucomalacia periventricolare o dilatazione ventricolare), e a **elevata mortalità** sia in utero (variabile tra il 13% e il 50% nei diversi studi) che postnatale (conseguente a complicazioni da parto prematuro, malattie metaboliche, basso peso alla nascita per l'epoca gestazionale). La mortalità perinatale complessiva è stata valutata negli affetti pari al 40% dei casi. Si associano anche a complicazioni ostetriche, come grave restrizione della crescita fetale, parto pretermine e oligoidramnios.

Il **rischio di ricorrenza** è elevato, variando nelle casistiche studiate tra il 12% e il 78%. Se queste patologie ricorrono nelle successive gravidanze tendono a presentarsi sempre più precocemente e sempre più gravemente con il progredire del numero di gravidanze.

La presenza di IPM nella placenta è considerato un forte indicatore di rischio di scarso sviluppo neurologico postnatale, indipendente dall'eventuale condizione di nascita prematura e impone un attento monitoraggio neurologico del bambino.

L'**eziologia** è ancora discussa (tre sono le ipotesi prevalenti: reazione allografica materna; com-



plicazione di trombofilia materna; sbilanciamento tra fattori proangiogenici e antiangiogenici) ma clinicamente sia i MDPF che l'IPM sono clinicamente associati a malattie autoimmuni materne e a trombofilia materna, come a patologie fetali (displasia cistica renale; displasia tubulare renale; mutazione del gene LCHAD).

I **criteri diagnostici** per identificare e classificare i MDPF e l'IPM sono ancora quelli definiti nel 2013 da Faye-Peterson e Ernst, e sono i seguenti:

- **Forma classica** (oggi definita **IPM**): rivestimento dei villi coriali basali da parte di fibrina/fibrinoide lungo l'intero piatto materno, per uno spessore di almeno 3 mm, in almeno una sede di campionamento per l'esame istologico;
- **Forma borderline** (oggi definita **MDPF-borderline**): coinvolgimento da parte di fibrina/fibrinogeno di una quota di villi coriali variabile tra il 25% e il 50%, con distribuzione transmurale della patologia, in almeno una sede di campionamento per l'esame istologico;
- **Forma transmurale** (oggi definita **MDPF-transmurale**): coinvolgimento da parte di fibrina/fibrinogeno di una quota di villi coriali superiore al 50%, con distribuzione transmurale della patologia (dal piatto coriale a quello materno), in almeno una sede di campionamento per l'esame istologico.

*(Faye-Petersen OM, Ernst LM. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition. Surg Pathol Clin. 2013;6:101-104).*

**Macroscopicamente** nel caso di **IPM** si osserva in corrispondenza del piatto materno placentare una banda giallo/biancastra, dello spessore di almeno 3 mm, di consistenza aumentata, che coinvolge almeno il 25% del piatto; il quadro è maggiormente visibile dopo fissazione in formalina.

La placenta interessata da **MDPF** è, invece, al tatto di consistenza decisamente ferma e il parenchima ha colore giallastro/bronzeo per almeno il 25% della sua intera massa.

Il riesame macroscopico della placenta, dopo il suo esame istologico, spesso è dirimente per valutare la vera estensione delle due forme di patologia.

In queste placente sono spesso presenti anche anomalie del cordone ombelicale (iperspiralizzazione, arteria ombelicale unica) e cisti coriali microscopiche.

**Istologicamente** il quadro prevalente è rappresentato da un deposito patologico di fibrina/fibrinoide che strangola e soffoca i villi coriali, **occupando pressoché per intero lo spazio intervillare** nelle aree coinvolte e ostruendo così il flusso ematico materno in quell'area. Una colorazione istochimica (come tricromica sec. Masson) può aiutare ad evidenziare più chiaramente l'estensione della patologia.

Occasionalmente il deposito di fibrina/fibrinoide può essere accompagnato dalla presenza di una **patologia infiammatoria** (intervillite o villite cronica) ma questa componente **deve essere veramente minoritaria** rispetto al pattern istopatologico principale. La colorazione immunoistochimica per CD68 è dirimente per la diagnosi differenziale con l'intervillite cronica istiocitaria poiché nel caso di IPM e MDPF queste cellule, se presenti, devono occupare **meno del 5%** dello spazio intervillare interessato da patologia.

In caso contrario la patologia da diagnosticare diventa quella infiammatoria (villite cronica "su base infettiva", in particolare quando presenti granulociti neutrofili o plasmacellule o cellule giganti multinucleate, o "ad eziologia ignota" o "intervillite istocitaria cronica"), in quanto anche le villiti/intervilliti croniche sono



patologie che possono indurre un incremento del deposito intervillare di fibrina/fibrinogeno. Tuttavia, le patologie infiammatorie, come quelle da malperfusion vascolare materna inducono depositi di fibrina/fibrinoide **più piccoli** e difficilmente obliteranti in toto ampie aree dello spazio intervillare materno.

Talvolta, l'area parenchimale periferica di un infarto placentare o di un trombo intervillare può caratterizzarsi per l'incremento di depositi di fibrina/fibrinoide perivillari, ma questo normalmente coinvolge uno **spessore di 2-3 strati di villi** limitrofi alla lesione principale.

Nel caso il deposito di fibrina/fibrinoide ecceda significativamente queste dimensioni spaziali **si consiglia di refertare la patologia** come: "infarto placentare (o trombo intervillare) con incremento periferico del deposito di fibrina".

La **diagnosi differenziale** tra IPM e MDPF e infarto placentare si basa sul fatto che nell'infarto, conseguente ad arresto di afflusso del sangue materno per danno a carico di una arteria materna utero-placentare, lo spazio intervillare materno collassa e la maggior parte dei villi interessati tende a venire a reciproco contatto, mentre nei massivi depositi di fibrina/fibrinoide i villi rimangono alla loro normale distanza e lo spazio intervillare rimane dimensionalmente uguale ma non è più occupato dal sangue materno circolante, bensì da materiale patologico.

La diagnosi differenziale tra IPM e MDPF e trombo intervillare si basa sul fatto che l'area occupata dal trombo contiene solo scarsi villi coriali (che vengono spinti dall'emorragia fetale alla periferia del trombo) e il materiale ematico-fibrinoso ha un caratteristico aspetto laminato.

I **setti placentari prominenti** possono mimare macroscopicamente aree di MDPF, anche perché istologicamente i setti prominenti possono risultare diffusamente eosinofili. Il rilievo, sui bordi dei setti, di cellularità trofoblastica e deciduale aiuta molto il loro corretto riconoscimento.

**MDPF e IPM possono incorrere già nel I o all'inizio del II trimestre di gravidanza.** In queste fasi della gravidanza lo spazio intervillare non dovrebbe contenere depositi di fibrina/fibrinoide perivillari suboccludenti o occludenti e il loro rilievo deve portare alla diagnosi di queste patologie.

Tuttavia bisogna porre molta attenzione nel caso la madre sia stata trattata con Misoprostolo al fine di facilitare l'espulsione del materiale abortivo, poiché questa sostanza produce l'incremento della fibrina/fibrinoide nello spazio intervillare materno.

Quando il Misoprostolo è stato utilizzato, bisogna avere un forte sospetto di MDPF o IPM per refertarli e questo sospetto si rafforza se è supportato o da dati di laboratorio o da rilievo anamnestico di precedente diagnosi di MDPF o IPM o di trombofilia o malattia autoimmune materna.

La placenta o suoi frammenti, **quando ritenuti in utero**, presentano normalmente incremento della fibrina perivillare e intervillare ma questi pattern istologici **non vanno diagnosticati come MDPF o IPM.**

La **diagnosi differenziale** tra MDPF e villiti/intervilliti croniche o alterazioni indotte dal malperfusion vascolare materna, può essere a volte molto difficile ma, per altro, la loro **corretta identificazione è cruciale** per le sue ricadute sulla salute della donna e la sua futura storia procreativa.

Ne deriva che il ginecologo curante deve essere sentito per avere da lui la storia ostetrica completa della donna e, al bisogno, si raccomanda di chiedere un secondo parere diagnostico ad un anatomo-patologo esperto in patologia placentare.

Quando si giunga alla diagnosi di IPM o MDPF ne vanno avvisati l'ostetrico (poiché esse hanno un elevato rischio di ricorrenza e per ricercare nella madre l'eventuale presenza di malattie autoimmuni o



trombofilia) e, se la gravidanza si è conclusa con un nato vivo, il neonatologo/pediatra (per escludere patologie renali o malattie metaboliche nel neonato).

### 11. Alterazioni della maturazione e della ramificazione villare

Nella codifica della Consensus Conference di Amsterdam, poi ripresa da “AFIP, 2021”, i criteri, proposti in passato da Peter Kaufmann per la definizione della maturazione e della ramificazione villare durante la gravidanza, sono stati semplificati in una visione più pragmatica del referto diagnostico.

Pur considerando una pietra miliare il lavoro di Kaufmann e ritenendo che i criteri di Amsterdam meritino ancora una ampia validazione diagnostica in quanto, per stessa ammissione dei loro redattori, non applicabili nell’ambito dell’intera gravidanza, **si raccomanda** di attenersi alla refertazione delle seguenti entità nosologiche, riferendosi ai criteri architettrali presenti nel parenchima cotiledonario:

- **Ipoplasia villare distale (IVD).**
- **Maturazione villare accelerata (MVA).**
- **Ritardata maturazione villare (RMV).**

I criteri diagnostici e l’inquadramento anatomico-clinico dell’IVD e della MVA sono già stati trattati in precedenza (punto 9).

La **RMV** si caratterizza per una inappropriata diffusa presenza di villi immaturi rispetto a quello che dovrebbe essere in una placenta **del termine di gravidanza o in sua stretta prossimità**.

La sua **eziologia** è ancora discussa.

Una ipotesi, basata sulla sua associazione con l’iperspiralizzazione o l’eccessiva lunghezza del cordone ombelicale, è che sia il risultato di un insufficiente flusso ematico/pressione ematica nella rete vascolare fetale, condizione che non permette l’adeguata maturazione/ramificazione del parenchima cotiledonario.

Un’altra ipotesi, basata sul suo possibile rilievo in corso di cromosomopatie, è che l’arresto maturativo possa essere conseguente a cause genetiche fetali/placentari.

È stato anche proposto che essa possa essere l’effetto o di aumentati livelli di fattori di crescita o di ipossia cronica, che a sua volta agisca come continuo eccessivo stimolo alla crescita, realizzando una condizione sfavorevole alla realizzazione dei normali processi di differenziazione/maturazione villare.

Ed ancora, è stato ipotizzato che essa sia il risultato dell’assunzione di oppioidi.

La RMV è **fortemente associata** a diabete materno, obesità pregravidica, assunzione cronica (anche terapeutica) di oppioidi.

In passato è stata anche considerata associata a incompatibilità Rh materno fetale.

Si associa a **incremento del rischio di mortalità perinatale e di morbilità** (restrizione della crescita fetale o significativo incremento del peso corporeo alla nascita, encefalopatia ipossico-ischemica, altre forme di neurocompromissione, ricovero in TIN alla nascita, grave acidosi inspiegabile clinicamente al parto, anomalie cromosomiche).

Di fatto l’insufficiente presenza di villi terminali (membrane vasculosinciziali) concretizza una condizione di **ipo-ossigenazione fetale perdurante nel tempo** che può esprimersi con mortalità/morbilità nel corso della gravidanza o manifestarsi clinicamente in modo acuto in presenza di un **improvviso incremento delle necessità di energia** da parte del feto (per esempio durante il travaglio-parto).



**Macroscopicamente** non si osservano specifiche alterazioni placentari associate a MVD.

È possibile che la placenta, sia in presenza di dismetabolismo glucidico materno che in sua assenza, sia larga e pesante. L'anatomopatologo deve sospettare la presenza di RVM quando il cordone ombelicale è eccessivamente lungo o iperspiralizzato.

**Istologicamente** si raccomanda di porre questa diagnosi **solo nelle placente a termine di gravidanza** o, comunque, solo dalla 36 settimana di gestazione. Prima, essa andrebbe posta solo con estrema prudenza e solo quando la patologia ha estensione estremamente diffusa, se non globale.

In caso di RVM il parenchima ricorda quello normale del secondo trimestre di gravidanza, con predominanza di villi intermedi maturi, scarsi villi terminali; i capillari sono spesso siti più centralmente nello stroma villare e il rivestimento trofoblastico villare è più spesso. Possono anche essere osservati: incremento del diametro villare, aumento della cellularità villare e della matrice extracellulare dei villi, ispessimento delle membrane basali trofoblastiche villari, persistenza circonferenziale del citotrofoblasto villare.

**Per porre questa diagnosi è indispensabile conoscere la settimana di gestazione in cui è avvenuto il parto.**

La diagnosi di RVM richiede che sia coinvolto **almeno il 30% del parenchima placentare** nel campione istologico a tutto spessore,

Il **grading** della patologia si suddivide in “**focale**”, quando essa è rilevata in un solo campione a tutto spessore, o in “**diffuso**”, quando si rileva in più campioni.

Non è attualmente chiaro se il grading della diagnosi abbia rilievo clinico.

Questa patologia, **la cui diagnosi richiede un elevato grado di esperienza diagnostica specifica in patologia feto/placentare e, spesso, richiede un confronto tra più osservatori**, può andare in **diagnosi differenziale** con altre entità nosologiche.

Può essere confusa, in particolare, con l'**accelerata maturazione villare** (AMV) ma quest'ultima mantiene un adeguato spazio intervillare materno, che, invece, è **marcatamente ridotto nel caso di RMV**.

In caso di **edema villare o idrope placentare** si riconosce la normale presenza di villi terminali e la vacuolizzazione intravillare è maggiore.

In caso di altre malattie che prevedano l'ingrandimento dei villi, come malattie metaboliche congenite (dell'accumulo lisosomiale) o villiti croniche diffuse o corangiosi o in caso di carioressi villare stromale/vascolare, non si osservano né la permanenza circonferenziale del trofoblasto, né la riduzione dello spazio intervillare materno caratterizzanti la RMV.

Il **rischio di ricorrenza** di questa patologia è genericamente basso (**in ordine al 5%**) ma **si incrementa** se associato a dismetabolismo glucidico o obesità materna non adeguatamente trattate prima della successiva gravidanza.

### 12. Trombo intervillare (TIV)

Si ritiene che questa patologia sia espressione di una emorragia feto-materna da rottura di una o più membrane vasculosinciziali villari (villi terminali) o della parete dei vasi staminali di dimensioni minori; tuttavia questa patologia si rileva raramente nelle emorragie feto-materne gravi/letali.

I trombi possono essere singoli o multipli e avere dimensioni variabili (asse maggiore da pochi mm ad alcuni cm); normalmente hanno **aspetto irregolarmente triangolare o a rombo**.



La maggior parte di quelli singoli non hanno significato clinico, sebbene rappresentino comunque espressione di sovraccarico del circolo fetale.

Trombi multipli possono **associarsi** a diabete o obesità materna o a incompatibilità Rh o ABO materno-fetale; altre associazioni sono state descritte in particolare con gravidanza complicata da restrizione della crescita fetale, iperspiralizzazione del cordone ombelicale, preeclampsia/ipertensione.

**Macroscopicamente** l'aspetto del TIV può variare sulla base del tempo di insorgenza: quelli rossi sono i più recenti, quelli grigio-biancastri i più vecchi.

Più "invecchiano" e maggiore appare una **evidente laminazione macroscopica del trombo**.

**Istologicamente** sono costituiti dalla sovrapposizione di diverse lamine di globuli rossi, in stato di lisi variabile, che occupano lo spazio intervillare **dislocando alla loro periferia** il parenchima villare. Tra le lamine di emazie e alla periferia del trombo si osservano depositi di fibrina aggregata, ma questa è nettamente minoritaria rispetto alle emazie. **Una attenta analisi istologica può evidenziare la presenza di eritroblasti.**

Normalmente la componente leucocitaria è assente ma, talvolta, può esservi una intensa commistione di emazie e leucociti, per lo più rappresentati da granulociti neutrofilici di origine materna. Il significato di questi leucociti non è chiaro ma non sembra associato alla contemporanea presenza di corionamniosite acuta o villite cronica. Tuttavia, quando si reperta questa variante del trombo, appare prudente escludere con cura la presenza di una patologia infiammatoria della placenta.

Il più delle volte i TIV non presentano **villi necrotici intrappolati al loro interno** o un **franco anello periferico di villi infartuati**, ma questi quadri istopatologici possono essere associati al trombo intervillare, in particolare quando l'emorragia si è sviluppata rapidamente ed in modo consistente. Quando il trombo intervillare si associa ad un infarto periferico **nel referto diagnostico va citata per prima la patologia prevalente**, dandola come associata a quella minore (per esempio: "trombosi intervillare associata a infarto placentare periferico", oppure "infarto placentare associato a trombosi intervillare").

I TIV vanno differenziati dalle **trombosi intrasettali**: la diagnosi istologica è semplice, poiché i secondi si sviluppano all'interno di un setto placentare. I trombi intrasettali possono essere un'evoluzione di una cisti settale, il cui liquido è naturalmente trombogenico e, quindi, **questa patologia non esprime**, per quanto ad oggi accertato, **una emorragia feto-materna**.

In **diagnosi differenziale** con il TIV vanno poste le seguenti entità: emorragia interparenchimale (estensione di una emorragia retroplacentare), ematoma infartuale, ematoma subcoriale massivo, placca di fibrina intervillare (c.d. "massivo deposito di fibrina intervillare"), infarto placentare, masse intraparenchimali placentari.

La diagnosi differenziale tra queste entità è normalmente semplice sulla base dei loro caratteri macroscopici e istologici. Le maggiori criticità diagnostiche possono essere verso l'ematoma infartuale (vedi paragrafo successivo).

### **13. Ematoma infartuale (c.d. "ematoma intraplacentare tondeggiante" o "infarto emorragico" o "infarto rosso placentare") (EI)**

Questa entità è una **variante dell'infarto placentare** e si ritiene essere espressione di patologie vascolari materne (arteriopatia deciduale).



Vi sono due **teorie patogenetiche** circa la sua formazione. La prima la considera una “abruptio acuta intraplacentare”, dovuta ad un picco di flusso ematico materno all’interno del cotiledone ad eccessiva pressione; questo “picco ipertensivo” produce la rapida compressione dei villi circostanti e il loro infarto. La seconda teoria patogenetica ritiene che sia l’effetto della riperfusione di un preesistente infarto placentare.

Di fatto, in entrambi i casi il sangue materno rimane intrappolato in corrispondenza della camera centrocotiledonaria, che si espande marcatamente; la conseguente compressione sul parenchima e la locale grave ipossia che viene a svilupparsi per l’arresto del flusso ematico, producono, o aggravano, l’infarto parenchimale circostante.

In presenza di questa patologia è indicata l’attento esame del piatto materno placentare e, in particolare, delle arterie materne in esso contenute, **anche con l’esecuzione di suo ricampionamento**, al fine di caratterizzare il tipo di arteriopatìa deciduale presente.

Questa lesione **si associa** a preeclampsia, natimortalità, abruptio placentae e si caratterizza per la sua **ricorrenza** in successive gravidanze.

In **diagnosi differenziale** bisogna porre attenzione a non confonderla con il “trombo intervillare associato ad infarto placentare limitrofo” (TIAIPL).

Il TIAIPL è costituita da un aggregato ematico **laminato**, in differenti stadi evolutivi, con co-partecipazione di lamine di fibrina più o meno organizzata; l’infarto parenchimale circostante appare normalmente come di vecchia data (villi coriali “fantasma” senza evidenza di infiltrato infiammatorio). Il processo trombotico è reazione alla venuta a contatto tra due tessuti antigenicamente estranei (il sangue del feto e il sangue della madre) ed ha funzione protettiva verso lo scatenarsi di reazioni avverse da parte del sistema immunitario materno nei confronti di un tessuto “non-self” (il sangue fetale fuoriuscito dalla sua sede naturale). L’EI è, al contrario, una raccolta localizzata di sangue materno, sita al centro di un infarto placentare, molto spesso ancora in stadio acuto o subacuto. Ha **profilo tondeggiate/ovalare**, spesso è multiplo ed è costituito da sangue (materno) non laminato e senza segni di organizzazione della fibrina.

#### 14. Patologie dell’adesione placentare

L’entità nosologica “**Placenta Accreta**” (**PA**) rappresenta un insieme di condizioni che, recentemente, è stato ulteriormente ampliato con il perfezionamento delle caratteristiche della sottovariante “**Spettro della placenta accreta non invasiva**”.

Il criterio diagnostico di “placenta accreta” basato sul riconoscimento di villi coriali nel contesto della parete miometriale o che la oltrepassano perforando la sierosa uterina, è obsoleto, in quanto inadeguato a riconoscere le forme “non invasive” di questa patologia.

**La PA**, nel suo complesso, **è in aumento** a causa dell’incremento degli interventi chirurgici (raschiamenti, tagli cesarei, isteroscopie, miomectomie, ecc.) sul corpo uterino e, quindi, delle **gravidanze in uteri cicatriziali**.

Si associa, molto frequentemente, all’**impianto previo** della placenta.

**L’impianto accreto della placenta va correttamente diagnosticato per dare spiegazione a condizioni cliniche, talvolta gravi**, come ritardato secondamento, incompleto secondamento, emorragia post-partum, rottura d’utero, invasione trofoblastica della sierosa e della cavità peritoneale, morte intrapartum o intrauterina del feto.



La **classificazione** delle placente con impianto accreto, si suddivide in:

Placenta accreta (**non invasiva**): assenza della decidua basale e anomala adesione dei villi coriali al miometrio uterino.

La **forma non invasiva** si divide a sua volta in:

- Completa: adesione completa all'utero.
- Parziale: adesione di due o più lobuli materni.
- Focale: adesione di un solo lobulo materno.

Placenta increta (**invasiva**): invasione del miometrio da parte dei villi coriali associata a parziale distruzione del miometrio coinvolto.

Suddivisa in:

- Invasione superficiale.
- Invasione profonda.

Placenta percreta (**invasiva**): il tessuto placentare attraversa a tutto spessore la parete miometriale raggiungendo/superando la sierosa uterina.

È recentemente stata posta attenzione al rilievo di “**Fibre miometriali aderenti al piatto materno placentare**”, in presenza od assenza di decidua in quest'ultimo.

**La semplice presenza di fibre miometriali nel piatto materno placentare**, normalmente costituito solo da fibrina, trofoblasto e decidua, è patologica e va considerata nello **spettro della placenta accreta non invasiva**.

Sebbene il rilievo di **fibre miometriali aderenti al piatto materno placentare** non abbia sempre un significato clinico, tuttavia va refertato nella diagnosi anatomopatologica della placenta, per le sue **implicazioni prognostiche**.

Relativamente a questa sottovariante di impianto accreto placentare la “PAS Task Force Staging System” (AFIP, 2021, pg.201. Hecht JL et al. *Classification and reporting guidelines for the pathologic diagnosis of placenta accreta spectrum disorders; raccomandations from an expert panel. Mod Pathol. 2020;33:2382-2396*) ha previsto la seguente **stadiazione**:

Stadio 1: presenza di fibre miometriali nel piatto materno placentare, in presenza di decidua.

Stadio 2: presenza di fibre miometriali nel piatto materno placentare, in assenza di decidua.

**Nel referto anatomopatologico devono essere indicati: il numero e le dimensioni dei focolai individuati e lo stadio della patologia.**

Teoricamente, dopo il secondamento della placenta si possono manifestare significativi sanguinamenti uterini in entrambi gli stadi della presenza di fibre miometriali aderenti al piatto materno placentare, ma lo **stadio 1** è tipicamente benigno e spesso rappresenta un rilievo accidentale istopatologico; per altro anche lo **stadio 2** risulta clinicamente silente in oltre il 25% dei casi ma rappresenta un **importante fattore di rischio** per un impianto accreto clinicamente evidente **nelle successive gravidanze**.

Il 24 ottobre 2016, presso l'Istituto superiore di sanità, l'Italian Obstetric Surveillance System (Itoss), coordinato dal Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva del Cnesps-Iss, ha presentato la nuova linea guida “Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla”.



Recita il testo: *“In ogni caso di isterectomia occorre richiedere un riscontro anatomopatologico per documentare correttamente l’iter diagnostico e tutelare i professionisti sanitari e la salute della madre, evidenziando eventuali patologie vascolari associate o diagnosticando correttamente una malattia trofoblastica gestazionale. Per adottare corrette modalità di campionamento dell’utero escisso con isterectomia è possibile fare riferimento alle linee di indirizzo SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica) per l’indicazione al campionamento dell’utero gravidico post partum (<http://www.siapec.it/index.php?Mod=Pagina&Pagina=3752>).”*

## Indicazione al campionamento dell’utero gravidico post partum

### 1.0 Finalità e campo di applicazione

Lo scopo della presente indicazione operativa è di definire le corrette modalità di campionamento dell’utero escisso con isterectomia semplice post-partum (utero gravidico).

### 2.0 Sigle

FTN: formalina tamponata neutra.

OUI: orifizio uterino interno.

PAS: acido periodico – reattivo di Shiff.

CD34: marcatore endoteliale.

Ck CAM 5.2: citocheratina CAM 5.2.

$\beta$  HCG  $\beta$ : gonadotropina corionica.

hPL: lattogeno placentare.

PLAP: fosfatasi alcalina placentare.

### 3.0 Descrizione attività

Descrizione macroscopica dell’utero a fresco:

1. Definire la tipologia del materiale: isterectomia totale o subtotale.
2. Pesare l’utero.
3. Indicare se l’isterectomia è avvenuta in seguito a taglio cesareo e, in caso affermativo, descrivere l’incisione chirurgica della parete uterina anteriore, misurarne la lunghezza, contare il numero dei punti di sutura e indicare la presenza di eventuali ematomi.
4. Segnare la parete anteriore con una piccola incisione o con inchiostro di china: l’utero può essere orientato esaminando il livello della riflessione peritoneale (più bassa a livello della faccia posteriore) e mediante le tube (se sono presenti e/o non deconnesse) poiché l’inserzione di esse, nell’utero in sede, è posteriore al legamento rotondo.
5. Valutare la consistenza del corpo uterino e indicare se il miometrio è totalmente o parzialmente contratto o se invece è atonico.
6. Descrivere l’aspetto della superficie uterina e indicare la presenza di eventuali cicatrici da pregressi tagli cesarei.
7. Definire la forma dell’utero: se deformato, se presenti rigonfiamenti ed eventuali ematomi sottosierosi.



8. Indicare se la sierosa ha lacerazioni e/o adesioni fibrose.
9. Sezionare l'utero lungo i margini laterali della cervice uterina fino ai corni e aprirlo a libro rivoltando la regione del fondo.
10. Misurare:
  - lo spessore delle pareti e descrivere le eventuali anomalie;
  - la distanza tra i due corni (diametro trasversale massimo della cavità uterina sulla riflessione del fondo);
  - la lunghezza della cavità uterina dal fondo alla esocervice;
  - la lunghezza ed il diametro del collo;
11. Individuare l'area di inserzione della placenta (parete anteriore, posteriore, laterali, fondo, cervice) e misurarla.
12. Descrivere l'endometrio: aspetto (polipoidi, emorragico, congesto), spessore, polipi (dimensioni, forma), cisti.
13. Descrivere la cervice: aspetto dell'esocervice, giunzione squamo-cellulare, canale endocervicale, erosioni, ulcere, polipi, cisti di Naboth.
14. Descrivere il miometrio: omogeneo, edematoso, compatto o sfibrato etc ...
15. Valutare i vasi miometriali: ectasie e coaguli.
16. Valutare la presenza di miomi: numero, sede (subsierosi, intramurali, submucosali), dimensioni minime e massime, l'aspetto (uniforme, fascicolato, mixoide, emorragico, etc.), la consistenza e le caratteristiche dei margini. Indicare se gli eventuali miomi sono in rapporto con l'inserzione placentare o se sono in corrispondenza della ferita chirurgica. Ciascun mioma deve essere sezionato anche se non necessariamente prelevato.
17. Descrivere la portio.

### **4.0 Trattamento del materiale**

1. Fotografare il corpo su entrambe le superfici (sierosa ed endometrio) sia con veduta di insieme che dettagli specifici a seconda delle varie eventuali lesioni o particolarità individuate.
2. Fotografare le macro sezioni ottenute con i tagli longitudinali paralleli per documentare le caratteristiche del sito di impianto e del miometrio.
3. Documentare fotograficamente nel dettaglio eventuali cicatrici o ferite chirurgiche
4. Fissare (fissativo consigliato FTN 10%) almeno per 24 h o più a seconda della grandezza del campione chirurgico, eventualmente provvedendo ad un cambio del liquido fissativo.

### **5.0 Campionamento**

1. Completare la divisione tra parete anteriore e posteriore con un bisturi tramite un taglio orizzontale attraverso il fondo dell'utero.
2. Corpo:
  - fare una sezione longitudinale della parete uterina dal fondo alla cervice passando nell'area di impianto placentare e includere (endometrio, miometrio a tutto spessore, sierosa) le macro sezioni ottenute frazionandole;



- prelevare campioni random in aree sospette per accrezione;
  - se c'è il sospetto di placenta previa è importante fare un prelievo in corrispondenza dell'OUI;
  - prelevare un campione di decidua parietale sul versante opposto al sito di impianto placentare.
3. Campionare in toto la ferita del taglio cesareo se presente (facoltativo).
4. Cervice: una sezione della metà anteriore e una della metà posteriore sufficientemente ampie da comprendere sia l'eso- sia l'endo-cervice (ottenuti nelle macro sezioni descritte al punto 2).
- (EVENTUALMENTE)
5. Miomi: almeno una sezione per mioma, fino a tre in aree rappresentative di differenti aspetti (fascicolato, emorragico, mixoide); sezioni aggiuntive di aree grossolanamente anormali (molli, carnose, necrotiche, cistiche).
6. Polipi cervicali o endometriali: campionamento in toto.

### 6.0 Conservazione del materiale

Pur avendo recepito la Linea Guida sulla "Tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione ed archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche", pubblicata nel maggio 2015, si consiglia:

- di conservare precauzionalmente il materiale residuo dopo campionatura per 3 mesi dopo la data prevista per lo smaltimento.

### 7.0 Colorazioni speciali (OPZIONALI)

A. Istochimica di base

1) Alcian Blu; 2) PAS; 3) Tricromica di Masson; 4) Weigert elastica; 5) Van Gieson; 6) Weigert fibrina.

B. Colorazioni immunostochimiche:

- **Per sito placentare:** 1) Actina muscolo liscio, 2) CD34, 3) Ck CAM 5.2, 4) CD 146, 5)  $\beta$  HCG, 6) hPL, 7) PLAP.
- **Per le strutture vascolari:** 1) Actina muscolo liscio; 2) Vimentina, 3) Desmina, 4) CD 31.

La placenta da impianto accreto, quando distaccata dall'utero, **raramente presenta il piatto materno integro o fuoriesce completa**: Ernst et al. hanno rilevato questa condizione solo nel 18% dei casi da loro esaminati (*Ernst et al. Placental pathologic associations with morbidly adherent placenta: potential insights into pathogenesis. Pediatr Dev Pathol. 2017;20:387-393*).

**Nello stesso utero possono alternarsi aree di impianto accreto sia di tipo invasivo che non invasivo.** Lo spessore della parete miometriale nelle aree di **placenta increta** è quasi sempre ridotto rispetto alle altre sedi.

Su placente pervenute distaccate dall'utero **la diagnosi istologica** delle forme non invasive, in particolare se parziali o focali, **può non essere facile**.

**I campioni ideali per questa diagnosi sono quelli periferici alle aree di distruzione del piatto materno, prendendoli a cavallo tra parte integra e parte mancante del piatto materno.**

**Un punto critico per questa diagnostica è l'esatto riconoscimento delle cellule deciduali nel piatto materno placentare, poiché esse possono assumere forma fusata, mimando quella delle cellule muscolari lisce o dei fibroblasti.**



In questo caso, in particolare in carenza di elevata esperienza diagnostica, **l'immunoistochimica può rivestire un ruolo diagnostico importante.**

Le colorazioni per Desmina o per Actina muscolo liscio specifica evidenziano le fibre muscolari; quelle per Citocheratine pool, Mel-CAM e GATA3 evidenziano il trofoblasto, differenziandolo dalla decidua.

Va ricordato che il piatto materno placentare anomalo (sia nell'impianto accreto non invasivo, che in quello caratterizzato dalla presenza di fibre miometriali) comprende normalmente sia lo strato fibrinoso di Rohr, che le cellule trofoblastiche che si interpongono tra i villi coriali e il miometrio; **il punto critico per la diagnosi è la presenza/assenza di cellule deciduali.**

Le colorazioni speciali (Tricromica e Desmina o Actina MLS) possono anche essere di ausilio nel **differenziare le vere placente increte profonde** (in cui permangono nel tessuto fibroso almeno scarse cellule miometriali, sebbene morfologicamente distorte) **dalle deiscenze di cicatrici uterine** (evidenza di solo tessuto cicatriziale) in cui la placenta si è **semplicemente insinuata** (senza avere una vera azione infiltrante).

**Per questa diagnosi differenziale è utile l'informazione clinica** circa le caratteristiche della parete uterina sovrastante l'area di infiltrazione placentare (nel caso di **invasione** placentare la parete miometriale presenta un marcato incremento della vascolarizzazione).

**La diagnosi di placenta increta o percreta necessita**, inoltre, della dimostrazione di villi coriali nello spessore del miometrio (**non è sufficiente la presenza di sola cellularità trofoblastica**).

La **gradazione clinica** di questa patologia secondo la FIGO è la seguente (AFIP, 2021, pg.395; adattato da: Jauniaux E et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2029;146:20.24):

- Grado FIGO 1: Estese aree di assenza della decidua con villi coriali attaccati direttamente al miometrio di superficie; "anomala aderenza della placenta".
- Grado FIGO 2: Villi placentari tra le fibre muscolari o nel lume dei vasi uterini profondi; "placenta anormalmente invasiva".
- Grado FIGO 3a: Tessuto villare nella sierosa uterina o perforante la sierosa; "placenta anormalmente invasiva, limitata alla sierosa uterina".
- Grado FIGO 3b: Tessuto villare perforante la sierosa uterina e che invade la vescica.
- Grado FIGO 3c: Tessuto villare perforante la sierosa uterina e che invade la sierosa peritoneale o gli organi pelvici (con o senza invasione della vescica).

Quando si sia in presenza di una diagnosi clinica di placenta accreta stadio 1 FIGO e istologicamente si osservino solo occasionali cellule deciduali oltre alla presenza di fibre miometriali nel piatto materno placentare, **si consiglia di refertare come segue:** "presenza di **inadeguata decidualizzazione del piatto materno placentare**, consistente con diagnosi clinica di placenta accreta" o "modificazioni istopatologiche suggestive per placenta accreta".

**Va ricordato che il rilievo anatomopatologico di anche pochi focolai di placenta accreta non invasiva, può coincidere con eventi clinici catastrofici.**



## **2.3 Tempi e modalità di formulazione del report diagnostico anatomopatologico**

La diagnostica anatomopatologica può avvalersi oggi di numerose tecniche ancillari anche molto sofisticate; oltre alle colorazioni istochimiche ed immunoistochimiche è possibile, al bisogno, avvalersi di test molecolari che allungano i tempi diagnostici.

La diagnostica routinaria della placenta deve seguire le regole aziendali relative ai tempi di refertazione.

La diagnostica sulla placenta di eventi ostetrici avversi va, tuttavia, **considerata urgente**, anche se va differenziato il caso del decesso feto/neonatale da quello di neonato patologico.

L'**urgenza massima** va dedicata alla placenta di un **neonato ricoverato in condizioni patologiche**, in quanto l'esame anatomopatologico della placenta potrebbe mettere in luce patologie utili per l'inquadramento clinico del caso e per l'attivazione/perfezionamento di terapie farmacologiche.

Esempi paradigmatici per la necessità di una diagnosi rapida almeno dei casi più gravi, anche tramite l'utilizzo di processazione con ciclo breve dei campioni o di loro esame rapido al microtomo congelatore, sono rappresentati: i) dall'accertamento di corionamiosite acuta o di placentite cronica da specifiche infezioni; ii) dall'accertamento di indicatori anatomopatologici di risposta infiammatoria fetale in casi di deficit neurologici o respiratori alla nascita; iii) dal rilievo di lesioni trombotiche nella rete vascolare fetale cordonale/placentare, non raccordabili a patologie/anomalie del cordone ombelicale nel neonato con encefalopatia, per indirizzarli ad eventuale ricerca di trombofilie congenite.

Nel caso di decesso **feto/neonatale** è importante fornire **entro una settimana il primo quadro diagnostico anatomopatologico della placenta**, sapendo che questo potrebbe essere "non definitivo". Questa prima risposta (eventualmente definita come "inquadramento preliminare orientativo" e non "diagnosi") inizierà a fornire, ai clinici coinvolti nel caso e agli stessi genitori del deceduto, delle prime informazioni oggettive su cui basare i futuri percorsi diagnostici.

Anche il solo **restringimento del campo delle possibili cause, mette i clinici nella condizione di mirare gli esami di laboratorio e molecolari da effettuare su quella specifica madre o coppia**, evitando di richiedere alla cieca ampi e costosi pannelli di esami per lo più inutili nel caso specifico.

Alla prima diagnosi potranno successivamente seguire altri approfondimenti anatomopatologici (pannelli più specifici di colorazioni immunoistochimiche, test molecolari come FISH o array-CGH o analisi genica tramite metodica Sanger o NGS), i cui risultati andranno progressivamente ad integrare gli avanzamenti multidisciplinari sulle cause del decesso/danno neonatale.

**Se la diagnostica sulla placenta sarà parte della diagnostica autoptica, la formulazione della diagnosi sulla placenta andrà considerata "provvisoria" sino alla chiusura dell'esame autoptico** con successiva formulazione di un **report diagnostico epicritico complessivo sull'unità feto-neonato/placentare**.

**Si raccomanda** che il **report diagnostico anatomopatologico contenga i seguenti elementi**:

- Dati anagrafici della madre e del figlio.
- Nome, Cognome, Unità Operativa di afferenza e n° di telefono del medico richiedente l'esame.
- Breve raccordo anamnestico del caso, comprendente la settimana di gestazione al parto e i quesiti diagnostici formulati dal medico richiedente l'esame.



- Descrizione macroscopica del campione pervenuto.
- Indicazione delle sedi di campionamento per l'esame istopatologico redatta in modo da permettere l'attribuzione di ogni singolo preparato istologico ad una specifica area della placenta o dei suoi annessi.
- Diagnosi delle patologie/malformazioni/anomalie osservate, gradandole e stadiandole quando previsto. Va fatta attenzione a riportare nella sezione "Diagnosi anatomopatologica" anche le patologie/malformazioni/anomalie **macroscopicamente** rilevate (per esempio: anomala inserzione del cordone ombelicale o inserzione circumvallata delle membrane libere).

Le diverse patologie riscontrate vanno **singolarmente elencate** ma **anche, ove possibile, aggregate in eventuali quadri patologici complessi** (per esempio, il riscontro di basso peso placentare per l'epoca di gestazione, infarti placentari non marginali, incremento dei nodi sinciziali e la presenza di ipoplasia villare distale, deve portare alla diagnosi complessiva di malperfusione vascolare materna della placenta, che va gradata e stadiata quando previsto).

Il **report diagnostico può contenere** anche una nota finale epicritica con i dati clinici materni o dare indicazioni circa il ruolo delle patologie osservate negli eventuali esiti sfavorevoli della gravidanza o fornire commenti sul rischio di ricorrenza delle patologie osservate o indicazioni utili ai curanti per la gestione clinica della donna e del neonato nel tempo, questo quando l'anatomopatologo ritenga di avere l'esperienza sufficiente a entrare in queste considerazioni.

Nel referto diagnostico anatomopatologico va riportato che i criteri diagnostici utilizzati, sia per la caratterizzazione delle entità patologiche, che per la gradazione/stadiazione delle stesse, sono quelli riportati da AFIP, 2021 e dalle presenti raccomandazioni.

In caso contrario vanno sinteticamente riportate le fonti bibliografiche, cercando di limitare questa eventualità solo a patologie di estrema rarità o a necessità specifiche (da evidenziare).

### **Il report diagnostico anatomopatologico va inviato:**

- alla U.O di Ginecologia e Ostetricia in caso di morte intrauterina spontanea del feto o di interruzione legale della gravidanza dopo il 90° giorno;
- sia alla U.O di Ginecologia e Ostetricia che alla UO di Neonatologia o di Terapia Intensiva Neonatale nel caso di morte neonatale o di ricovero per grave danno neonatale (transitorio o permanente).

Nel caso di Morte Endouterina Fetale (MEF) è indicata l'attivazione a livello Aziendale della "Cartella del Nato Morto", sede ideale dove depositare il referto diagnostico anatomopatologico della placenta.



### **3. FASE POSTANALITICA**

---

#### **3.1 La lettura anatomo-clinica del report diagnostico**

Questa **fase epicritica anatomo-clinica** della diagnostica della placenta deve mirare a suddividere ed orientare le patologie osservate circa il loro ruolo:

- nella determinazione dell'eventuale decesso/danno neonatale;
- come fattore di rischio per eventuali gravidanze future;
- come fattore di rischio di patologie della donna e del neonato nella loro vita futura.

Questo implica un dialogo e un confronto multidisciplinare serrato sui casi che vengono inviati e diagnosticati, esattamente come gli anatomopatologi sono ormai usi fare in altri settori, spesso settimanalmente, nelle riunioni multidisciplinari su specifiche patologie, come per esempio quelle oncologiche.

L'obiettivo è quello di giungere a strategie condivise su eventuali accertamenti diagnostici a cui sottoporre la madre/coppia o il neonato e, nel caso di decesso perinatale o grave danno permanente del neonato, chiarirne il più possibile l'eziopatogenesi e il rischio di ricorrenza, al fine anche di dare ai famigliari una continuità di informazioni "certe" che li aiuti nel processo di superamento emotivo dell'evento avverso.

Attraverso questo lavoro epicritico si migliora costantemente la qualità diagnostico/assistenziale e si razionalizza la spesa sanitaria, poiché una **pronta e adeguata diagnostica anatomopatologica**, indirizzando gli eventuali accertamenti diagnostici successivi su una specifica strada, evita i costi di numerosi esami eseguiti "alla cieca" nel tentativo di capire la strada da prendere.

Si consiglia che queste riunioni periodiche (e possibilmente ravvicinate quando il numero di casi inviati alla diagnostica anatomopatologica sia sostanzioso) debbano costantemente prevedere la presenza dell'anatomopatologo, del ginecologo (sia di sala parto che della diagnostica prenatale/patologia della gravidanza), dell'ostetrica e del neonatologo/pediatra, oltre a coinvolgere al bisogno altre figure professionali utili (radiologo, microbiologo, psicologo, genetista, ecc.).

Gli operatori più coinvolti in questi gruppi di lavoro multidisciplinari, dovranno eventualmente decidere se **chiedere pareri esterni a professionisti di particolare esperienza**.

Queste attività hanno un valore esclusivamente clinico/assistenziale e vanno differenziate dalle modalità operative e dalle finalità degli Audit Clinici.

#### **3.2 La resa della diagnosi anatomopatologica alla madre/coppia**

**Si raccomanda** che questa fase della gestione diagnostica anatomopatologica della placenta, sia **vis-suta ed organizzata** nella consapevolezza che essa non rappresenta un "atto amministrativo dovuto" ma un momento di grande importanza sia sanitario che per l'intento di ridurre il contenzioso legale in ostetricia/neonatologia.

Inviare una placenta alla diagnostica anatomopatologica per la sola necessità di inserire il referto



quanto prima nella Cartella Clinica per poterla chiudere amministrativamente rappresenta un atto inutile clinicamente per chi lo fa e un potenziale danno al paziente e al Sistema Sanitario.

La resa della diagnosi, deve essere organizzata in un locale dove l'incontro e il dialogo con la madre/coppia possa avvenire in modo riservato e accogliente, dove sia possibile dialogare non frettolosamente con loro, permettendogli di esternare i loro dubbi e le loro domande (e talvolta il loro dolore e la loro emotività) e avendo la possibilità e il tempo per rispondere e spiegare.

Si raccomanda che chi rende la diagnosi abbia una conoscenza approfondita del caso e, possibilmente, abbia seguito la gravidanza; se l'Ente dove è avvenuto il parto non è quello dove la gravidanza è stata seguita, si consiglia di fare partecipare all'incontro (possibilmente dopo essersi confrontati sul caso) il ginecologo curante.

In casi specifici può essere molto utile fare partecipare all'incontro anche l'anatomopatologo; in caso contrario il ginecologo dovrà sapere rispondere in modo competente alle eventuali domande poste dalla madre/coppia su argomenti specifici anatomopatologici, evitando di dare letture personali a questa diagnostica, che poi possano risultare contrastanti con quanto dichiarato da altri.

Se rimangono quesiti diagnostici o gestionali aperti, il ginecologo deve invitare la madre/coppia a ulteriori incontri, anche coordinando questa gestione clinica con l'eventuale percorso terapeutico psicologico in atto.

**Un evento avverso della gravidanza deve diventare l'opportunità per impostare un percorso diagnostico/terapeutico** che possa migliorare il trattamento/prevenzione di eventuali patologie nella madre e nel figlio e incrementare le future probabilità di successo procreativo della donna/coppia.



## **ALLEGATO**

---

La presente scheda è stata definita nelle Consensus Conferences delle Regioni Toscana e Friuli Venezia Giulia e serve alla raccolta in Sala Parto da parte dell'Ostetrica dei dati macroscopici della placenta e dei dati clinici **salienti** della gravidanza.

La scheda va compilata sempre e va inserita nella Cartella Clinica di ricovero; nel caso di invio della placenta in Anatomia Patologica la stessa scheda va inviata unitamente alla richiesta di esame anatomopatologico e alla placenta.

Questi dati essenziali sono utili all'anatomopatologo e a chi riesamini a posteriori il caso, **per il suo rapido inquadramento.**

**Non sostituiscono** le informazioni complessive riportate nella Cartella Clinica di ricovero e nel diario della Gravidanza, documentazioni che dovrebbero essere disponibili on-line all'anatomopatologo, tramite il sistema gestionale aziendale e **non sostituiscono** il necessario colloquio anatomo-clinico per l'adeguato inquadramento del caso.



U.O. Ostetricia e Ginecologia \_\_\_\_\_

**Scheda Placenta (Parte A)**

**MADRE**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Luogo e data di nascita \_\_\_\_\_

Secondamento

- Spontaneo     Completo     Incompleto  
 Manuale     Placenta accreta

Placenta previa

- Sì    Margine distante da OUI \_\_\_\_\_ mm (data dell'ultimo rilievo ecografico \_\_\_\_\_)  
 No

Inserzione del cordone ombelicale

- Centrale/paracentrale (terzo centrale o terzo medio del disco placentare)  
 Marginale (entro 2 cm dal margine del disco placentare)  
 Velamentosa a \_\_\_\_\_ cm dal disco placentare  
 Presenti vasi a decorso intramembranoso  
 Presenti vasi previ

Lunghezza del cordone ombelicale nella sua totalità: cm \_\_\_\_\_

Peso al parto della placenta \_\_\_\_\_ grammi

Presenza di coaguli adesi al piatto materno placentare     Sì     No

Quantizzare e localizzare \_\_\_\_\_

Placenta imbrattata da meconio     Sì     No

Prelievo microbiologico placentare eseguito     Sì     No

Inviata ad Anatomia Patologica     Sì     No

Se "SI", indicare il quesito clinico: \_\_\_\_\_

**N.B.** In caso di invio della placenta, allegare **sia la parte A che la parte B della "Scheda Placenta"**

Data di invio \_\_\_\_\_

Medico (Nome e Cognome in stampatello, firma, N. Tel) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**U.O. Ostetricia e Ginecologia** \_\_\_\_\_

**Scheda Placenta (Parte B)**

**MADRE**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Luogo e data di nascita \_\_\_\_\_

Anamnesi patologica remota \_\_\_\_\_

Parità \_\_\_\_\_

Anamnesi Gravidanze Precedenti \_\_\_\_\_

Gravidanza attuale

singola  plurima (specificare corialita, n° sacchi amniotici e N° gemelli)

Insorta spontaneamente  Sì  No specificare \_\_\_\_\_

Decorso regolare  Sì  No specificare \_\_\_\_\_

Ter. Farmacologica gravidanza attuale \_\_\_\_\_

Data del parto \_\_\_\_\_ ora \_\_\_\_\_

Settimane di gestazione \_\_\_\_\_ (UM \_\_\_\_\_ DPP \_\_\_\_\_)

Modalità del travaglio

Spontaneo

Indotto (indicare le modalita di induzione \_\_\_\_\_)

Travaglio e suo decorso

Regolare

Alterato specificare \_\_\_\_\_

Sospetto/diagnosi di placenta accreta  Sì  No

Rottura delle membrane e caratteri del Liquido Amniotico

Spontanea data \_\_\_\_\_ ora \_\_\_\_\_ Amniorexi data \_\_\_\_\_ ora \_\_\_\_\_

Caratteri e quantità del L.A. alla rottura delle membrane e al parto (specificare quando) \_\_\_\_\_

Modalità del parto

Parto Eutocico  Parto Operativo specificare \_\_\_\_\_

Taglio Cesareo  Indicazione del T.C. \_\_\_\_\_



**NEONATO**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Nato vivo     Nato morto    Decesso neonatale il \_\_\_\_\_ peso alla nascita \_\_\_\_\_ g.

Sesso Maschile     Sesso Femminile     Sesso indefinibile

Apgar I minuto \_\_\_\_\_ Apgar V minuto \_\_\_\_\_ Apgar XX minuto \_\_\_\_\_

pH arterioso \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_ pH venoso \_\_\_\_\_ BE \_\_\_\_\_

**N.B.** Inviare il *referto anatomopatologico* sia all' U.O. Ostetricia che all' U.O. Neonatologia

Data di invio \_\_\_\_\_

Medico (Nome e Cognome in stampatello, firma, N. Tel) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_