

La natimortalità: audit clinico e miglioramento della pratica assistenziale

GUIDA CRITICA ALL'ESAME ANATOMOPATOLOGICO DELLA PLACENTA

Gaetano Bulfamante, Laura Avagliano

Le seguenti indicazioni sono state stilate per fornire una guida all'esame della placenta analizzata sia per scopi diagnostici che nell'ambito di "Registri di Patologie" o di studi anatomo-clinici.

Queste modalità di indagine, tuttavia, rappresentano una standardizzazione delle procedure che per la loro accessibilità, sostenibilità e riproducibilità possono rappresentare un valido aiuto sia per la standardizzazione della diagnostica su livelli di alta qualità, che per evitare critiche di malpratica in eventuali contenziosi medico-legali.

L'ambito diagnostico affrontato è quello della microscopia ottica (con i suoi ausili "normali" della istochimica e della immunoistochimica).

Le indagini di microscopia elettronica, di patologia molecolare, di citofluorimetria, di citogenetica e di microbiologia/virologia necessitano di procedure particolari che esulano da queste note.

I principali riferimenti per la stesura di queste indicazioni sono stati i seguenti documenti:

- Documento "Linee guida, note. Un testo di riferimento" del "Gruppo di lavoro in merito a linee guida", approvato dal Consiglio Direttivo della SIAPEC in data 11.1.2003
- American Registry of Pathology-Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Placental Pathology. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 3-2004.
- K. Benirschke, P. Kaufmann, R.N. Beagen. Pathology of the human placenta. V edition. Springer.2006.
- G. Bulfamante. Anatomia ed istologia della placenta umana. In: G.C. Di Renzo. Ginecologia ed Ostetricia. Verduci Editore. 2006-Cap. N° 40;692-705.
- E. Fulcheri, F. Grillo, Y. Musizzano. Il trattamento della placenta per l'esame istopatologico finalizzato allo studio ed alla diagnostica del danno neurologico feto-neonatale. Riv. It. Ost. Gin. 2006-Vol.9-475-481.
- Manuale del Corso Teorico-Pratico del G.I. APEFA "La placenta del nato vivo". Genova. 2000-2006.

Le seguenti indicazioni sintetizzano e, in parte, aggiornano e sostituiscono alcune delle indicazioni riportate nelle precedenti pubblicazioni.

ESAME MACROSCOPICO

1. VERIFICARE PRIMA DI PROCEDERE ALL'ESAME CHE SIA NOTA LA SETTIMANA DI GESTAZIONE A LA MODALITA' DEL PARTO (T.C. vs PARTO VAGINALE – spontaneo o operatorio-)
2. PESARE L'ORGANO INTERO NON FISSATO
3. PESARE IL SOLO DISCO PLACENTARE DOPO RIMOZIONE DELLE MEMBRANE LIBERE (resecate all'inserzione del disco placentare) E DEL CORDONE OMBELICALE (tagliarlo ad 1 cm dall'inserzione al disco placentare).
4. DESCRIVERE MACROSCOPICAMENTE LA PLACENTA E I SUOI ANNESSI SECONDO LA TABELLA ALLEGATA (Tab n. 40-1 del Cap. n. 40). LE MACROSEZIONI DEVONO AVERE SPESSORE DI 1 CM.
5. QUANTIZZARE LE LESIONI INDIVIDUATE (se singole riportando le dimensioni in cm.; se multiple indicando le dimensioni della massima, della minima e la percentuale di disco placentare sostituito).
6. FOTOGRAFARE LE LESIONI DI DUBBIA INTERPRETAZIONE O I QUADRI INCONSUETI (per es. "mola di Breus", "distopie vascolari" o "angiomi" o lesioni di grandi dimensioni").

CAMPIONAMENTO

1. EFFETTUARE IL CAMPIONAMENTO STANDARD SECONDO LE INDICAZIONI DELLA TABELLA ALLEGATA (Tab n. 40-2 del Cap. n. 40).
2. SE LA PLACENTA DEVE ENTRARE IN REGISTRI DI PATOLOGIE O ESSERE UTILIZZATA PER STUDI FOCALIZZATI SUL PROBLEMA DELLE INFEZIONI-INFIAMMAZIONI PLACENTARI, SI CONSIGLIA DI EFFETTUARE IL PRELIEVO DI TRE SEZIONI DI CORDONE OMBELICALE (una verso l'inserzione placentare, una verso il margine fetale, una intermedia tra i due precedenti) E DI TRE RONDELLE DI MEMBRANE AMNIOCORIALI.
3. I FRAMMENTI DI DISCO PLACENTARE PRELEVATI (così come le rondelle di membrane) DEVONO COMPREDERE SEMPRE IL SACCO AMNIOTICO. SE ESSO NON E' PRESENTE NON SI POTRA' EFFETTUARE LA STADIAZIONE DELLA CORIOAMNIOSITE.
4. SE UN FRAMMENTO PLACENTARE E' TROPPO ALTO PER ENTRARE IN UNA SINGOLA BIOCASSETTA, TAGLIARLO IN DUE PARTI, TENENDO IN UNA IL PIATTO FETALE E CIRCA 1/3 DEL PARENCHIMA E NELL'ALTRA I RIMANENTI 2/3 DEL PARENCHIMA E IL PIATTO MATERNO (in questo modo si riduce la probabilità di ledere i cotiledoni placentari ed in particolare le loro aree centrali, importanti per la valutazione della maturità placentare).
5. DOPO AVERE ESEGUITO IL CAMPIONAMENTO STANDARD, PRELEVARE LE AREE CON LESIONI MACROSCOPICAMENTE EVIDENTI (se una stessa lesione è multipla praticare un campionamento dimostrativo ma non ridondante).

FISSAZIONE

LA PROCEDURA IDEALE PREVEDE QUANTO SEGUE:

1. ESAME MACROSCOPICO DELLA PLACENTA NON FISSATA (la placenta in frigorifero a 4-6 gradi non presenta alterazioni istologiche significative anche dopo 24 ore e l'immunoreattività non subisce danni di rilievo per circa 2 ore)

2. PRELIEVO DEI MACROFRAMMENTI DA CUI SI VOGLIONO RICAVARE I CAMPIONI DEFINITIVI DA PROCESSARE. LORO FISSAZIONE IN FORMALINA TAMPONATA AL 10% PER 12-24 ORE.
3. FISSAZIONE DELLA PLACENTA RESIDUA IN FORMALINA TAMPONATA AL 10%.
4. DOPO LA FISSAZIONE, RIDUZIONE DEI FRAMMENTI PRELEVATI E PROCESSAZIONE DEI CAMPIONI DEFINITIVI. Iniziare la processazione con un ciclo di 1-2 ore di post-fissazione sotto vuoto, in formalina tamponata.
5. LE FASI DI DISIDRATAZIONE E DI IMBIBIZIONE IN PARAFFINA DEI CAMPIONI NON POSSONO ESSERE RAPIDE. SE ESEGUITE SOTTO VUOTO DEVONO ESSERE DI 1 ORA CADAUNA; SE ESEGUITE A PRESSIONE ATMOSFERICA SI CONSIGLIANO ALMENO 2 ORE PER PASSAGGIO.
6. RIESAME MACROSCOPICO DEI FRAMMENTI PLACENTARI NON PRELEVATI ED EVENTUALE CAMPIONAMENTO DI LESIONI IN PRECEDENZA NON APPARENTI (talora alcune lesioni diventano macroscopicamente evidenti solo dopo fissazione).
7. NEL CASO SIA IMPOSSIBILE INVIARE AL LABORATORIO DI A.P. LA PLACENTA "NON FISSATA", RIPORLA SUBITO DOPO IL PARTO IN ALMENO 3 LITRI DI FORMALINA AL 10% NEUTRA TAMPONATA. Il contenitore deve essere rigido, ampio e di base non inferiore ai 30 cm di diametro, e deve avere tenuta ermetica. Dopo pesatura del disco placentare riportarlo al "peso a fresco" utilizzando gli standard interni di laboratorio e quelli di letteratura.

ESAME ISTOLOGICO

LE LESIONI PLACENTARI VANNO DIAGNOSTICATE SECONDO LA TERMINOLOGIA AFIP 2004 (**Atlas of nontumor pathology – First Series – Fascicle 3 – PLACENTAL PATHOLOGY**). Si consiglia, in deroga a questo, di utilizzare il nomenclatore qui proposto per "villiti ed intervilliti" e di seguire le note di questo documento relative al paragrafo "ematomi intraplacentari".

RISULTA FORTEMENTE CONSIGLIATA LA CODIFICA DELLE LESIONI RILEVATE. Nella sezione dedicata agli strumenti operativi viene fornito il sistema di codificazione suggerito. Purtroppo, sebbene il nomenclatore SNOMED sia tra i più utilizzati nelle anatomie patologiche italiane, esso è marcatamente deficitario relativamente alla patologia placentare, risultando inadeguato.

SI SOTTOLINEANO DI SEGUITO ALCUNE PATOLOGIE CHE NON VANNO SOLAMENTE RICONOSCIUTE MA STADIALE O QUANTIZZATE, PER VALUTARNE CORRETTAMENTE IL SIGNIFICATO CLINICO.

CORIOAMNIOSITI

Indicare sempre (possono essere marcate più opzioni) se l'infiltrato granulocitario coinvolge:

- il piatto amniocoriale placentare
- le membrane libere
- entrambi
- il margine deciduo-coriale (area della membrana basale coriale nelle membrane libere) o lo strato di fibrina immediatamente sottostante il piatto coriale del disco placentare
- il piatto coriale
- il sacco amniotico

- se si rileva il quadro della corioamniosite necrotizzante (con disepitelizzazione amniotica)
- se si associa vasculite a carico dei vasi coriali
- se si associa trombosi a carico dei vasi coriali
- se si rilevano granulociti eosinofili nel contesto dell'infiltrato infiammatorio
- se si rilevano plasmacellule o monociti/linfociti nel contesto dell'infiltrato infiammatorio
- se si rilevano aspetti di "Eosinophilic/T-Cell Vasculitis" (c.d. Corioamniosite cronica)
- se si rilevano microorganismi (specificare quali)

FUNISITI

Indicare sempre (possono essere marcate più opzioni) se l'infiltrato granulocitario coinvolge:

- la parete di uno o più vasi (specificare quanti e quali)
- la gelatina di Warton
- se si rileva il quadro della funisite necrotizzante
- se sono presenti microascessi superficiali
- se si rilevano microorganismi
- se i vasi sono trombizzati

VILLITI E INTERVILLITI

Distinguere le seguenti entità, possibilmente quantizzandole (1 o 2 o ... focolai su inclusioni placentari esaminate – lo standard è considerato l'analisi di 1 sezione istologica per ogni inclusione eseguita-):

- INTERVILLOSITE ACUTA (senza segni di infarto villare)
- ASCESSO INTERVILLOSO
- INTERVILLOSITE CRONICA
- INTERVILLOSITE CRONICA ISTIOCITICA (c.d. INTERVILLOSITE CRONICA MASSIVA)
- INTERVILLOSITE MISTA (ACUTA E CRONICA)
- VILLO-INTERVILLITE ACUTA
- VILLO-INTERVILLITE CRONICA
- VILLO-INTERVILLITE ACUTA E CRONICA CON NECROSI VILLARE
- VILLO-INTERVILLITE CON CELLULE GIGANTI
- VILLITE ACUTA
- VILLITE CRONICA (c.d. "VILLITE A EZIOLOGIA IGNOTA")
- VILLITE CRONICA BASALE
- VILLITE REATTIVA DI ACCOMPAGNAMENTO A CORIOAMNIOSITE (sostenuta da linfomonociti, anche immaturi, e macrofagi)

RAMIFICAZIONE COTILEDONARIA

Questa valutazione diagnostica NON può essere fatta se non si conosce la settimana di gestazione. La datazione della placenta sulla base della morfologia dell'epitelio amniotico è affidabile solo nei periodi del termine e del post-termine di gravidanza.

L'alterazione della ramificazione cotiledonaria deve coinvolgere almeno i 2/3 dei campioni macroscopicamente normali. Se il tipo di alterazione è omogeneo possono essere utilizzate le seguenti formule diagnostiche: "**iporamificazione cotiledonaria**" o "**iperramificazione cotiledonaria**".

Nel caso i due pattern si associno è raccomandata la classificazione proposta da Peter Kaufmann (Tab. 15-1 e 15-2 e Fig. 15-7, allegate).

(Immagini di riferimento: AFIP – Fig. 4-19 e 4-20)

MATURAZIONE COTILEDONARIA

E' raccomandato come schema di valutazione quantitativa quello riportato da Kurt Benirschke e Peter Kaufmann (Tab. 7-15).

Si ricorda che, nella norma, i primi villi terminali si differenziano alla 30 settimana di gestazione e che a 40 settimane rappresentano circa il 35% del totale dei villi (44% comprendendo le forme transizionali). Sintetizzando i dati della letteratura scientifica a 32 settimane i villi terminali (maturi) dovranno rappresentare circa il 6% del totale e a 36 settimane il 18%.

(Immagini di riferimento villi terminali: Bulfamante-Di Renzo – Fig. 40-16 e 40-17).

PROBLEMI CIRCOLATORI NEL CIRCOLO MATERNO

- **Infarti placentari** (o "Infarti cotiledonari")

Definirne il numero, le dimensioni e lo stadio di organizzazione (in fase iperacuta, recenti, organizzati, in differenti stadi evolutivi).

DEFINIRE SE ASSOCIATI O MENO AD ALTERAZIONI RICONDUCIBILI A PREECLAMPSIA.

DEFINIRE SE ASSOCIATI A:

i. Vasculopatia Deciduale:

1. Difettivo adattamento alla gravidanza delle arterie spiraliformi (persistenza completa o incompleta della muscolatura liscia)
2. Aterosi acuta
3. Trombosi delle arterie spiraliformi
4. Vasculopatia ipertrofica deciduale

- **Ematoma retroplacentare**

Definire se:

- i. **Abruptio placentae** (ematoma coinvolgente almeno 2/3 del piatto basale)
- ii. **Ematoma limitato** (definire se singolo o multipli, darne le dimensioni e localizzarlo come centrale o paracentrale)
- iii. **Ematoma marginale** (definirne le dimensioni)

IN TUTTI I CASI SPECIFICARE SE:

- recente
- organizzato
- in differenti stadi evolutivi
- associato a depositi di emosiderina nel piatto amniocoriale
- associato a edema villare
- associato a emorragie stromali endovillari
- associato ad infarto placentare (dei cotiledoni sovrastanti)

MARCATI DEPOSITI DI FIBRINOIDE PERIVILLARE

Questa lesione fa parte delle alterazioni non vascolari del circolo materno.

Una entità autonoma di questo gruppo è il c.d. “**Infarto del piatto materno**”.

- **M.D.F.P.:** coinvolgimento a tutto spessore della placenta, che imbriglia almeno il 50% dei villi, in almeno una sezione istologica di un campione.
(Immagini di riferimento: AFIP – Fig. 6-35, 6-40, 6-41, 6-45)
- **Infarto del piatto materno:** deposito di materiale fibrinoide, dello spessore di almeno 3 mm., intrappolante i villi, lungo l'intero piatto materno, in almeno 1 campione.
(Immagini di riferimento: AFIP – Fig. 6-37, 6-38, 6-39)

INFARTI VILLARI

Foci di villi completamente avascolarizzati e fibrosi. DIFFERENZIARE da lesioni postmortalità da ritenzione prolungata in utero (la fibrosi villare e l'occlusione vascolare sono in questo caso omogenee e diffuse).

Per diagnosticare la lesione (e conseguente individuazione di VTF) bisogna rilevare:

- 10 o più piccoli foci costituiti da 3 a 5 villi
- 45 o più villi completamente avascolarizzati (N° totale in più campioni)
- Proposto criterio di gradazione della lesione:
 - i. 1. (lesione a piccoli foci) gruppi da 3 a 5 villi fibrotici
 - ii. 2 (lesione a foci intermedi) gruppi da 6 a 19 villi fibrotici
 - iii. 3. (lesione a foci marcati) gruppi di 20 o più villi su una sezione istologica.
 - iv. 4. (lesioni massive) coinvolti dal 20% al 50% della massa placentare.

(Immagini di riferimento: AFIP – Fig. 6-51, 6-60)

Indicare sempre se l'infarto è associato alle seguenti lesioni, eventualmente quantizzandole e localizzandole:

PROBLEMI CIRCOLATORI NEL CIRCOLO FETALE (*Vasculopatia Trombotica Fetale –VTF*)

- Trombosi dei vasi fetali staminali (grandi vasi) e vasculopatia trombotica fetale
- Resistenza vascolare ombelicale aumentata e alterazione vascolare fetale
- Endovasculite emorragica
- Cuscinetti endoteliali e vascolosi fibrinoide

ALTRE LESIONI

- Ematoma subamniotico
- Alterazioni da stasi

EMATOMI INTRAPLACENTARI

DIFFERENZIARE quelli dovuti a coagulazione/emorragia del sangue materno nello spazio intervillare (c.d. “**trombosi intervillari**” o “**ematomi intraplacentari**”) da quelli (“**emorragia intervillare**”) dovuti a rottura di uno o più villi placentari, con spandimento di sangue fetale nel circolo materno (emorragia feto-materna).

VERIFICARE LA PRESENZA NEL COAGULO DI EMAZIE FETALI.

Indicare sempre se associato infarto placentare circostante l'ematoma.

DIFFERENZIARE “L'EMATOMA ACUTO MASSIVO SOTTOCORIALE” (c.d. mola di Breus).

CORANGIOMI E CORANGIOMATOSI

Fa parte dei disordini dello sviluppo vascolare fetale. Oltre alla "Corangiomas localizzata" si rilevano il "Corangioma -talora gigante-" e la "Corangiomas multifocale diffusa".

- **Corangioma**

Indicare la dimensione massima

(Immagini di riferimento: AFIP – Fig. 4-23 e 4-24)

- **Corangiomas localizzata, multifocale**

Indicare il numero di aree interessate e le loro dimensioni massime

(Immagine di riferimento: AFIP – Fig. 4-21)

- **Corangiosi villare – Ipercapillarizzazione**

Criterio istologico diagnostico ("regola del 10": almeno 10 vasi in almeno 10 villi terminali in multiple aree placentari. Criterio: villi occasionali con 15 o più capillari).

Intorno ai capillari neoformati NON si rilevano periciti e fibrille collagene. NON confondere con congestione dei capillari (contare!!). NON fare CD31 o CD34 ma valutare su ematossilina-eosina.

(Immagine di riferimento: AFIP – Fig. 4-26)

- **Corangiomas multifocale diffusa**

Foci di crescita capillare eccessiva, coinvolgente irregolarmente i villi staminali secondari e terziari. Intorno ai capillari neoformati si rilevano periciti e fibrille collagene.

(Immagine di riferimento: AFIP – Fig. 4-27)