

## 4. *L'indagine anatomo-patologica sulla morte fetale*

GAETANO BULFAMANTE, LAURA AVAGLIANO\*

### *L'autopsia per il riscontro diagnostico*

L'importanza della diagnostica anatomo-patologica per il chiarimento delle cause e dei meccanismi della morte endouterina fetale è diffusamente riconosciuta, venendo considerata tra le indagini «maggiori» da effettuare.<sup>12</sup>

Non è inconsueto, tuttavia, che i clinici non vi ricorrano o la utilizzino in modo incompleto (richiedendo solo l'autopsia o solo l'esame della placenta), giustificando questo con diverse motivazioni che meritano un'attenta discussione.

Questo atteggiamento, difatti, priva i genitori e i curanti di un fondamentale contributo diagnostico e ha reso debole la ricerca scientifica sul «nato morto» contribuendo ad ampliare ingiustificatamente il numero di casi considerati «ad eziopatogenesi ignota».

### **I soggetti dell'indagine anatomo-patologica nel «nato morto»**

Per prima cosa bisogna ricordare che placenta e feto sono «un'unità morfofunzionale». La placenta, seppure includa una porzione della mucosa uterina materna (decidua del piatto basale e dei setti intercotiledonari) e sia permeata dal sangue materno (che peraltro non viene a diretto contatto con quello fetale), è anatomicamente e geneticamente un organo del feto.

Questo organo, sito all'esterno del corpo e collegato ad esso tramite il cordone ombelicale, svolge molteplici funzioni cruciali per il mantenimento della gravidanza e lo sviluppo e la crescita del feto. In particolare si devono ricordare le funzioni di scambio di gas, metaboliti e minerali tra madre e feto, la funzione endocrina e quella immunitaria.

Eseguire l'autopsia per riscontro diagnostico senza esaminare la placenta equivale a eseguire l'autopsia di un adulto decidendo di non indagare i polmoni, un certo numero di organi endocrini, l'intestino e parte del sistema immunocompetente.

Per questo motivo nei paragrafi e capitoli successivi, quando si farà riferimento all'autopsia per riscontro diagnostico (o «riscontro diagnostico») sul nato morto, si darà per scontato che essa includa l'esame anatomo-patologico completo (macroscopico e istologico) della placenta.

---

\* La prima parte del capitolo, «L'autopsia per il riscontro diagnostico», è di Gaetano Bulfamante; la seconda, «Significato clinico delle lesioni placentari indagate per via anatomica», è di Gaetano Bulfamante e Laura Avagliano.

Sebbene per la legislazione italiana l'esecuzione del riscontro diagnostico sia obbligatoria per i «nati morti» e non necessiti di alcuna autorizzazione da parte dei genitori (vedi paragrafo «La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)»), nei rari casi in cui la risposta emotiva di questi ultimi metta a rischio in modo reale la sicurezza loro o altrui, è importante eseguire almeno l'esame anatomico-patologico della placenta, poiché questa indagine può fornire informazioni di elevato contenuto sia sui meccanismi del decesso (ad esempio, distacco di placenta o trombosi dei vasi del cordone ombelicale) che sulla sua eziologia (dimostrando ad esempio alterazioni indicative di diabete gestazionale o la presenza di flogosi associata a specifici agenti infettivi).

Non è, al contrario, applicabile in Italia la metodica della cosiddetta «autopsia perinatale minimamente invasiva», basata sull'esecuzione di biopsie multiorgano sotto guida strumentale in sostituzione dell'autopsia.<sup>34</sup> Difatti nel nostro Paese il prelievo di tessuti da un soggetto deceduto è consentito solo nell'ambito dello svolgimento dell'autopsia o dell'espanto per trapianto. Inoltre va considerata la bassa efficacia della metodica «minimamente invasiva», poiché meno del 50% dei campioni biotipici risulta adeguato per l'indagine istologica.<sup>4</sup>

### **I punti critici dell'autopsia del nato morto**

L'autopsia rimane ancora oggi l'indagine più approfondita e con il miglior rapporto costi/benefici di cui disponiamo. La ricerca medica periodicamente valuta l'affidabilità diagnostica di tecnologie più moderne di indagine morfologica, come l'ecografia o la risonanza magnetica nucleare, ma finisce sempre con il riconoscere che, sebbene sia utile affiancare i dati strumentali a quelli autotipici, nessuna metodica di imaging è in grado di sostituire il riscontro diagnostico. In recenti studi di popolazioni autotipiche fetali<sup>56</sup> è stato rilevato che la risonanza magnetica nucleare perde «informazioni essenziali» nel 71% dei casi, anche quando utilizzata sul sistema nervoso centrale, uno degli apparati in cui offre i migliori risultati, mentre l'autopsia fornisce nel 40% dei casi informazioni aggiuntive di importanza clinica rispetto all'ecografia.

Dobbiamo allora domandarci perché l'autopsia del nato morto non sia richiesta costantemente e quali siano i fattori critici che determinano la qualità di questa complessa indagine diagnostica, poiché la risposta a queste problematiche è decisiva per il successo di un progetto di rete di audit sul territorio.

#### **L'autopsia: un ausilio o un'indagine?**

Anche se il regolamento di polizia mortuaria differenzia con chiarezza l'autopsia giudiziaria dall'autopsia effettuata per riscontro diagnostico, questo termine evoca ancora oggi in molti medici il timore di valutazioni inquisitorie. Nulla è più sbagliato di questo, particolarmente nel settore della diagnostica del nato morto. Questo evento gravissimo avviene in condizioni di assoluta particolarità, poiché il paziente non è direttamente visitabile, gli strumenti diagnostici di cui disponiamo sono limitati e, quasi sempre, il decesso si realizza in un momento a noi sconosciuto. L'autopsia diventa, pertanto, il primo esame effettuabile direttamente sul paziente-feto e ha le potenzialità di un esame «totale» sullo stesso. Il suo obiettivo non è l'accertamento di responsabilità (nei limiti di quanto definito dai regolamenti di polizia mortuaria e della professione medica, relativamente al rilievo di sospetti di reato) ma l'accertamento delle patologie a carico del deceduto e la ricostruzione epicritica delle cause e dei meccanismi del decesso.

Per ottenere questo è innegabile che l'autopsia vada eseguita «con esperienza» e secondo procedure esaustive, ma non è accettabile l'atteggiamento di chi decide di non far eseguire questo esame nel timore che una diagnostica autotipica errata o imprecisa gli si ritorca ingiustamente contro.

Questo atteggiamento oggi è particolarmente pericoloso poiché, inducendo il dubbio di una volontà di omissione di dati, ingenera sospetti sull'operato dei curanti. In una medicina basata sulle evidenze e sulla «gestione del rischio», la prima attenzione deve essere rivolta all'impegno di comprendere quanto è accaduto, dando tra l'altro un importante messaggio di empatia e afflato umano ai genitori del feto deceduto.

L'audit perinatale in caso di morte fetale è uno degli strumenti più efficaci per incrementare l'esperienza degli anatomico-patologi che non si occupano con costanza di patologia fetoplacentare, per adeguare le loro procedure agli standard di miglior livello e per evitare interpretazioni e formulazioni diagnostiche generiche o imprecise.

L'autopsia: diagnosi o dato di laboratorio?

L'anatomia patologica nel suo complesso non è relegabile nell'ambito della medicina di laboratorio o dei servizi diagnostici. Fin dalla sua nascita questa disciplina si è proposta come una metodologia medica avente l'obiettivo di studiare, già nelle parole di Morgagni (1765), «de sedibus et causis morborum per anatomen indagatis»; una metodologia rivoluzionaria, che si basava sulla verifica diretta della lesione e cercava di correlarla con il quadro sintomatologico e clinico del paziente, ponendo le basi della metodologia epicritica in medicina.

Lo strumento, rivoluzionario per l'epoca, era l'autopsia, metodica basata, esplicitando l'etimologia del nome, sul «guardare con i propri occhi», che rifiutava il sapere basato sulla tradizione dei saggi ma ricercava prove e dimostrazioni dirette sul e dentro il corpo del malato. Questo atteggiamento «irriverente e blasfemo» è la base del nostro odierno sapere medico e della nostra metodologia scientifica: rilevare, ipotizzare, verificare, confrontare, decidere. È la base di ogni attività e pensiero medico che sia degno di portare questo nome: dalla visita ambulatoriale del più semplice caso, alla ricerca scientifica più avanzata.

La nascita della «surgical pathology» e successivamente della citologia diagnostica hanno distolto l'attenzione degli anatomico-patologi e delle altre specializzazioni mediche dall'autopsia, facendo sì che diminuisse la dimestichezza con essa. Tuttavia la *forma mentis* dell'anatomico-patologo permane e internisti e chirurghi non devono dimenticarlo, ricordandosi, quando chiedono questo esame, di non dargli i contenuti dell'«atto dovuto». Come indica il comma 3 dell'articolo 37 del capo V del regolamento di polizia mortuaria (legge dello Stato), l'autopsia per riscontro diagnostico deve essere effettuata alla presenza del curante, poiché è svolta primariamente per rispondere a quesiti clinici. Essa non è un insieme di test morfologici, una raccolta di dati effettuata tramite l'eviscerazione completa del cadavere; è un atto diagnostico complesso che per indagare il malato non usa lo stetoscopio ma il microscopio; è un atto diagnostico sul paziente che, sebbene deceduto, mantiene ancora *in toto* il suo stato di persona affidata alle attenzioni del sistema sanitario e dei medici e i suoi diritti alla diagnosi più completa e corretta possibile. Diritto condiviso dalla sua famiglia e dalla comunità, che da questi stessi accertamenti potrà trarre benefici.

Quando il clinico manifesta disinteresse per questo modo di svolgere l'autopsia, quando non si preoccupa di parteciparvi o almeno di inviare all'anatomico-patologo la cartella clinica del paziente o una dettagliata relazione della storia clinica del caso, quando non accetta di confrontare i rilievi autoptici con l'orientamento diagnostico tenuto durante la vita del paziente, danneggia il malato, se stesso e convince l'anatomico-patologo (soprattutto i giovani specializzandi e specialisti) dell'inutilità dell'autopsia. Questo senso di inutilità è supportato anche dall'attuale normativa per l'autorizzazione alle esequie. La moderna diagnostica autoptica non si svolge più, come accadeva fino agli anni Cinquanta dello scorso secolo, al tavolo autopti-

co; oggi viene eseguita un'estesa indagine istologica poliviscerale associata, soprattutto nei casi di autopsia feto-neonatale, a indagini immunoistochimiche, citogenetiche, ultrastrutturali e di patologia molecolare. La diagnosi finale richiede molto tempo (la sola fissazione dell'encefalo per un'adeguata indagine macroscopica e istologica richiede dai 15 ai 30 giorni), mentre il cadavere non può essere sepolto o cremato se non viene compilata e consegnata tutta la modulistica prevista, sulla quale devono essere specificati «la causa terminale del decesso», «la causa iniziale», «le cause intermedie» e gli «altri stati morbosi rilevati» (scheda ISTAT). Così facendo la quasi totalità degli adulti decede per «arresto cardiocircolatorio» e i feti per «emorragie multiple». Naturalmente sarebbe possibile comunicare, una volta concluso l'iter diagnostico, le eventuali variazioni di patologia, ma la procedura è complessa e difficilmente applicata; le diagnosi anatomico-patologiche giacciono nelle cartelle dei pazienti (spesso già trasmesse dal reparto competente all'archivio cartelle). Tutto questo rafforza il senso di frustrazione professionale dell'anatomico-patologo quando deve occuparsi di patologia autoptica («tanto lavoro e impegno per nessuna utilità») e lo demotiva nell'affrontare una patologia complessa, ostica, per lo più priva di gratificazioni e non esente, soprattutto nel settore della patologia prenatale, da rischi di responsabilità professionale.

### Il puzzle autoptico

L'autopsia per riscontro diagnostico eseguita su un feto morto spontaneamente in utero o nella fase di espulsione del parto non ha come finalità la semplice definizione della causa ultima del decesso. I suoi obiettivi sono il chiarimento del «quando», «come» e «perché» è avvenuto il decesso, la definizione dell'intero quadro patologico del feto (comprese quindi le patologie non correlate al decesso), le ripercussioni prodotte su di lui e sulla placenta da patologie/condizioni/stili di vita materni e la risposta ai quesiti dei curanti. La risposta a queste domande passa per la ricostruzione più completa possibile di un puzzle ideale, le cui principali tessere sono costituite dagli elementi riportati nella tabella 4.1.

L'interazione tra le conclusioni raggiunte nelle differenti fasi del riscontro diagnostico genera una serie di informazioni fondamentali per la definizione diagnostica finale e il successo delle successive procedure di audit. Per esempio l'integrazione tra la fase «F» e quella «H» (con eventuali informazioni tratte dalla fase «G») della tabella 4.1 permette di mettere in rapporto il timing del decesso – ad esempio, morte repentina, avvenuta non più di 4 ore prima del parto, oppure morte avvenuta 4-24 ore prima del parto, preceduta da un periodo di distress fetale «acuto» piuttosto che «subacuto» (durata compresa tra le 24 e le 72 ore) o «cronico» (comparso più di 72 ore prima del parto) – con le lesioni o patologie rilevate (condizione principale e condizioni associate, con relativa valutazione di gravità circa gli esiti della gravidanza) e il meccanismo finale del decesso (nuova condizione sovrappostasi acutamente allo stato, normale o patologico, precedente; scompenso della patologia o aggravamento della lesione principale; aggravamento con acquisizione di ruolo preponderante, di una lesione o patologia inquadrata in precedenza come «associata» e non «principale»).

L'interazione tra le fasi «C», «D» ed «E» permette di definire con buona precisione l'epoca di sviluppo raggiunta dal feto al momento del decesso e il suo stato di crescita. Questo elemento appare importante particolarmente se si utilizzano nell'audit classificazioni delle cause di morte endouterina che danno rilievo alla condizione di IUGR (intra uterine growth restriction).<sup>27</sup> Difatti un feto nato morto a 32 settimane di gestazione, del peso al parto di 1.200 grammi, risulta «piccolo per l'età gestazionale» (valori normali per 32 settimane e.g.  $1.727 \pm 450$ ), ma se si dimostra che il suo decesso era avvenuto una settimana prima (a 31 settimane) appare evi-

Tabella 4.1

**Check-list dell'autopsia fetale**

<b>Fase</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Strumenti</b>
A	Definizione della durata anamnestica della gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• data dell'ultima mestruazione</li> <li>• data del parto</li> </ul>
B	Inquadramento clinico della gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dati anamnestici della gravidanza e del parto</li> <li>• dati anamnestici della madre e del suo gentilizio</li> <li>• dati anamnestici del padre e del suo gentilizio</li> <li>• dati strumentali, * ostetrici e neonatali rilevati durante la gravidanza e il parto</li> </ul>
C	Definizione del momento del decesso del feto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• valutazioni tanatologiche (macroscopiche e istologiche) sul feto e sulla placenta</li> <li>• verifica di attività respiratoria extrauterina (tramite docimasia idrostatica e verifica istologica polmonare)</li> <li>• definizione del tempo intercorso tra il parto e l'autopsia (e considerazione delle modalità di conservazione del cadavere)</li> <li>• perdita di peso fetale tra il parto e il riscontro autoptico (disidratazione post-partum)</li> <li>• prove strumentali del momento del decesso (se disponibili e affidabili) o ultima verifica della vitalità del feto</li> </ul>
D	Definizione della maturazione raggiunta dal feto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• caratteristiche anatomiche dell'encefalo</li> <li>• maturità istologica del polmone, del rene, dell'eritropoiesi epatica</li> <li>• valutazione radiologica della maturazione scheletrica</li> </ul>
E	Valutazione della crescita del feto (valutazione da ponderare nei feti interessati da sindromi malformative e displasie a carico dello scheletro o da gravi deformità somatiche)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lunghezza vertice-podice</li> <li>• lunghezza totale corporea</li> <li>• lunghezza del piede</li> <li>• circonferenza cranica fronto-occipitale</li> <li>• circonferenza toracica</li> <li>• circonferenza addominale</li> <li>• peso corporeo (al parto, se valutazione affidabile)</li> </ul>
F	Valutazione della durata della fase prodromica al decesso (tempo di sofferenza fetale intrauterina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza intrauterina acuta</li> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza sub-acuta</li> <li>• identificazione di indicatori di sofferenza cronica</li> </ul>
G	Rilievo di anomalie della morfogenesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istologico del feto (esterno e interno completo)</li> <li>• esame macroscopico e istologico della placenta</li> </ul>
H	Rilievo delle lesioni e patologie feto-placentari non conseguenti a difetti della morfogenesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esame macroscopico e istologico del feto (esterno e interno completo)</li> <li>• esame macroscopico e istologico della placenta</li> <li>• indagini biochimiche e ultrastrutturali (nel sospetto di malattie metaboliche congenite)</li> </ul>
I	Identificazione di infezioni feto-placentari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• test microbiologici</li> <li>• test virologici</li> <li>• test di biologia molecolare</li> <li>• test sierologici</li> </ul>
L	Identificazione di alterazioni citogenetiche o genetiche o proteiche feto-placentari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indagine citogenetica (cariogramma o FISH)</li> <li>• test di patologia molecolare (su DNA o RNA o proteine)</li> <li>• ricerca disomie uniparentali o alterazioni geni imprinted</li> </ul>

\* Di particolare importanza risultano le tecniche di imaging eseguite sul feto vivo (ad esempio, ecocolor Doppler o RMN), che possono dimostrare quadri malformativi di piccole dimensioni (ad esempio, difetti dei setti cardiaci) o funzionali (ad esempio, rigurgiti valvolari o piccole stenosi vascolari) che per il collasso vascolare o per la macerazione tissutale postmortali possono sfuggire all'anatomo-patologo.

dente che il suo peso al momento della morte risultava nei limiti della norma (valori normali per 31 settimane e.g:  $1.540 \pm 370$ ).<sup>8</sup>

L'interazione tra le fasi «G», «H» ed «L» può evidenziare il ruolo nell'eziopatogenesi del decesso di una patologia malformativa o metabolica ignota durante la gravidanza, definendola in ambito di audit come l'elemento più importante su cui incentrare la valutazione del rischio procreativo della coppia e l'attenzione nel monitoraggio delle gravidanze successive. Ad esempio, un feto deceduto in utero per emorragie multiviscerali conseguenti a una sepsi endo-amniotica può, inaspettatamente, risultare affetto da un deficit congenito di produzione del surfattante,<sup>9,10</sup> condizione spesso mortale subito dopo il parto, che verosimilmente non ha inciso nella sua morte ma che diventa centrale per i genitori nella decisione di programmare successivi atti procreativi o per aprire importanti ipotesi circa l'eventuale insuccesso di precedenti gravidanze, non indagate.

Nella ricostruzione del puzzle autoptico devono avere ruolo anche i dati che giungono dalla più recente ricerca scientifica, ma il loro peso deve avere un ruolo ponderato sull'orientamento diagnostico finale, proprio per il loro carattere di dati «in progress», spesso tratti da casistiche numericamente limitate o selezionate sulla base di specifiche caratteristiche. Ad esempio, nell'ambito della natimortalità che si realizza durante il parto (fase del travaglio e fase espulsiva) sono ampiamente dibattuti il ruolo e le cause dell'ipossia acuta e risulta di rilievo definire il momento di insorgenza del danno cerebrale conseguente. Esiste una letteratura scientifica che ha valutato il ruolo di alcuni marcatori immunoistochimici come indicatori del timing delle lesioni cerebrali ipossico-correlate. Le molecole COX-2,<sup>11,12</sup>  $\beta$ -APP,<sup>13-16</sup> GFAP,<sup>17</sup> e ORP-150<sup>18-20</sup> sono rilevabili da pochi minuti a 12 ore dopo l'episodio asfittico, mentre dopo 4-6 ore si registra un incremento dell'apoptosi cellulare,<sup>21,22</sup> il tutto a carico delle cellule sia gliali e neuronali che endoteliali dell'encefalo. Purtroppo queste ricerche sono state condotte nella quasi totalità dei casi in soggetti adulti e i loro risultati sono ancora troppo parziali e tra loro non univoci per poter rappresentare un sicuro riferimento diagnostico, su cui basare il counseling alla coppia o un giudizio di responsabilità professionale.

### Metodologia e standard dell'autopsia

La procedura autoptica è un processo diagnostico che si svolge, anche temporalmente, in diverse fasi e che impegna l'anatomo-patologo e il personale tecnico di istologia per molti giorni.<sup>23</sup> Sintetizzando si possono individuare i tempi:

- dell'acquisizione dei dati anamnestici e strumentali relativi al caso e dell'esecuzione-interpretazione dei rilievi radiologici sul feto;
- dell'esecuzione delle indagini macroscopiche (al tavolo anatomico);
- del riesame accurato di eventuali difetti della morfogenesi (minori o maggiori) e del campionamento per l'esame istologico;
- dell'esame istologico;
- dell'assemblamento di tutti i rilievi disponibili con formulazione della diagnosi (dopo eventuale consulto con specialisti di altre materie);
- dell'audit multidisciplinare;
- della conferenza con i genitori del feto per la spiegazione di quanto rilevato e il counselling sul rischio riproduttivo.

La diagnosi finale è il prodotto di una complessa interazione tra dati macroscopici, istologici, ostetrico/neonatologici, ecografico/radiologici, citogenetici, genetici, microbiologici, che

cerca di ricostruire il momento, le cause e i meccanismi del decesso fetale e di identificare ogni segno indicativo di una patologia in atto durante quella specifica gravidanza, particolarmente se utile a predire il livello di rischio per le successive (anche in altri appartenenti alle famiglie dei genitori del feto).

Ne risulta, pertanto, un impegno capace di produrre grandi vantaggi sanitari (sia ai singoli che alla collettività) ma a costo di un ingente impegno temporale, culturale ed economico per la struttura e il professionista coinvolto. Per garantire il massimo risultato a questo impegno, l'autopsia deve essere una procedura «completa» e «certificata». Per «completa» si intende che deve includere tutte le indagini indicate come «strumenti» nella tabella 4.1. Per «certificata» si intende che le sue procedure devono essere esplicitate, seguire criteri standard riconosciuti, far parte del programma qualità generale dell'intera unità operativa di anatomia patologica o dell'azienda ospedaliera. Tra l'altro appare oggi di particolare rilievo, anche ai fini della tutela dei medici impegnati in questa diagnostica, lasciare traccia di ogni procedura attuata (ad esempio, conservazione di visceri in toto per adeguata indagine successiva o fissazione), di ogni indagine supplementare eseguita (ad esempio, conservazione di tessuti per indagini biomolecolari o citogenetiche), di ogni consulto richiesto.

La tabella 4.2 riassume i punti critici per l'esecuzione esaustiva e per la standardizzazione delle procedure dell'autopsia fetale eseguita per riscontro diagnostico.

Nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) sono riportati alcuni strumenti pratici e alcune indicazioni che riteniamo potrebbero essere utili per una iniziale standardizzazione regionale o italiana delle modalità esecutive e dei criteri diagnostici dell'autopsia e dell'esame anatomico-patologico della placenta.

Questo comune intento a utilizzare procedure e criteri uniformi per ottimizzare e rendere omogenea la qualità diagnostica erogata sul territorio nazionale aiuterebbe a incrementare la visibilità dell'anatomico-patologo in questa diagnostica e la considerazione stessa dell'importanza dell'autopsia fetale tra gli amministratori della sanità a livello locale, regionale e statale.

Tabella 4.2  
**Punti critici maggiori (PCM) per l'esecuzione esaustiva e per la standardizzazione delle procedure dell'autopsia fetale**

Punti critici maggiori relativi all'esecuzione dell'autopsia	Punti critici maggiori relativi alla standardizzazione delle procedure
Corretta rimozione dell'encefalo e del midollo spinale	Definizione del protocollo autoptico da utilizzare
Adeguate fissazione dell'encefalo e del midollo spinale	Definizione dei fissativi e dei tempi di fissazione per i diversi visceri
Adeguate esperienza in neuropatologia fetale	Definizione dei normogrammi da utilizzare per le valutazioni auxometriche del feto
Adeguate esperienza nella valutazione tanatologica del feto/neonato	Definizione delle procedure per la documentazione fotografica
Esperienza nel riconoscimento dei segni di distress fetale intrauterino di tipo acuto, subacuto o cronico	Definizione delle procedure per la documentazione radiologica dello scheletro fetale
Esperienza in fisiopatologia della gravidanza	Definizione delle terminologie diagnostiche da utilizzare
Disponibilità della placenta per l'esame anatomico-patologico	

Tra i diversi benefici che ne deriverebbero potrebbe esserci anche quello di un adeguamento della normativa che ancora oggi spesso ritarda l'esecuzione dell'autopsia del nato morto. Questo tipo di paziente è il più delle volte ritenuto in utero per diverso tempo dopo il decesso e, al parto, è variamente coinvolto da fenomeni di degenerazione tessutale postmortale (macerazione e autolisi). Questo rende di per sé difficoltoso il riconoscimento di piccole malformazioni o lesioni. L'attesa dei tempi legali per l'esecuzione dell'autopsia non fa che peggiorare questa condizione. È vero che raramente il feto nato morto viene espulso decollato o maciullato (condizioni che rendono inutile il periodo di osservazione precedente l'accertamento della morte, secondo il regolamento di polizia mortuaria), ma è pur sempre vero che il feto morto in utero molto spesso dispone di un'evidenza ecografica di «battito cardiaco assente» (condizione che gli impedisce di ricevere ossigeno dalla placenta) e si trova immerso nel liquido amniotico (condizione che gli impedisce di ricevere ossigeno dall'ambiente esterno tramite i polmoni).

### **Formazione e training professionale in anatomia patologica prenatale e pediatrica**

La figura professionale a cui in Italia è affidata l'autopsia per riscontro diagnostico è quella del medico anatomo-patologo che tuttavia, per lo più, non dispone di un piano di formazione universitario e di un livello di *expertise* adeguato ad affrontare, con il livello di competenza richiesto, la diagnostica della natimortalità.

Negli ultimi dieci anni l'intervento della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica (SIAPEC-IAP) tramite il proprio Gruppo di Studio APEFA (Anatomia Patologica dell'Embrione, del Feto e dei loro Annessi) è intervenuta con un approfondito programma di formazione e aggiornamento professionale che ha realizzato un netto e diffuso incremento delle conoscenze di base in questo settore.

Questo sforzo va supportato e implementato nell'immediato futuro anche dal Servizio Sanitario, se si vuole realizzare un'efficace rete diagnostico-terapeutica sul territorio.

Realisticamente bisogna ipotizzare un programma di formazione suddiviso in due step.

Il primo (livello base), rivolto a tutti gli anatomo-patologi che operano in una struttura a cui afferisce almeno un punto nascita, focalizzato sugli aspetti tecnici dell'autopsia (esame esterno del cadavere, modalità di esame delle cavità corporee, modalità di eviscerazione, indagine macroscopica degli organi, documentazione cartacea e fotografica dei quadri morfologici rilevati, raccolta e conservazione di campioni biologici per indagini ancillari, campionamento per l'esame istologico, adeguato riconoscimento delle lesioni elementari d'organo).

Il secondo (livello specialistico), dedicato a chi desideri sviluppare competenze elevate e multidisciplinari in patologia prenatale e neonatale. Questo programma di formazione e training professionale, per avere un reale valore, dovrebbe a nostro avviso essere specifico, verificato con test ufficiali e certificato.

### **La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)**

Il termine SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) venne introdotto nel 1970 da Beckwith per definire «la morte improvvisa di un lattante, inaspettata in base alla storia clinica ed in cui un accurato esame autoptico non consente di risalire alle cause del decesso».<sup>24</sup>

Nel 1989 il National Institute of Children and Human Development (NICHD, USA), sulla base delle ricerche accumulate e verificate nel corso dei vent'anni precedenti, ha formulato la definizione di SIDS attualmente utilizzata dalla comunità scientifica internazionale: «La SIDS è la morte improvvisa e inaspettata di un lattante di età compresa tra un mese e un anno di vita



che rimane inspiegata dopo l'esecuzione di un'indagine post mortem completa comprendente autopsia, esame dello scenario del decesso e revisione della storia clinica del caso».<sup>25</sup>

Questa definizione identifica con chiarezza l'ambito del problema:

- I casi di decesso postnatale avvenuti entro il primo mese di vita non sono ipotizzabili come SIDS, poiché, quando non derivino da cause criminali, da traumi involontari o infezioni postnatali, sono l'espressione di patologie insorte durante la gravidanza o il parto.
- La diagnosi di SIDS è una diagnosi eseguita «per esclusione», quando cioè l'indagine autoptica, l'esame dello scenario del decesso (importante per escludere cause criminali o traumatiche accidentali) e la revisione della storia clinica del caso (cioè l'audit «dell'evento sentinella») non hanno identificato patologie o condizioni di grado sufficiente per spiegare il decesso.

Sebbene la SIDS sia estremamente rara, le sue ripercussioni emotive, sociali e sanitarie sono talmente elevate da giustificare su di essa una grande attenzione scientifica, tesa a chiarirne l'eziopatogenesi.

Le morti endouterine fetali (anche considerando solo quelle che avvengono dopo la 25ª settimana di gestazione) sono molto più frequenti dei casi di SIDS e, come discusso nel capitolo 9, il tasso di casi a eziopatogenesi non chiarita risulta molto variabile.

Le cause di questa variabilità risiedono nella diversa efficacia delle classificazioni utilizzate nell'audit, nel variabile utilizzo dell'indagine autoptica e anatomo-patologica della placenta, nella variabilità del livello di competenze in patologia feto-placentare degli anatomo-patologi e nella diversità dei protocolli diagnostici utilizzati (spesso nel corso dell'autopsia vengono omessi l'esame standard del sistema nervoso centrale, della placenta o l'esame istologico dei visceri).

Nel 2001 venne proposto il concetto di «Sudden Intrauterine Unexplained Death» (SIUD) nell'ambito di uno studio retrospettivo condotto in Norvegia su una casistica raccolta negli anni 1986-1995,<sup>26</sup> un termine che, sebbene accattivante per il suo richiamo alla SIDS e abbracciato da alcuni ricercatori con entusiasmo, rimane tuttora vago, non riconosciuto ufficialmente come entità nosologica e causa di gravi fraintendimenti.

Il concetto di SIUD (morte intrauterina *improvvisa*) è recentemente evoluto in quello di «morte *inaspettata* del feto», un concetto che è stato ritenuto di tale rilievo in Italia da meritare, a differenza di altre problematiche della medicina come ad esempio la patologia neoplastica, quella cardiovascolare o malformativa, una specifica legge tesa a promuoverne lo studio (legge 31 del 2 febbraio 2006).

Il rilievo di atto legislativo impone di chiarire con precisione: a) l'entità del problema, e b) le relazioni applicative di questa nuova normativa con quella preesistente.

#### L'entità del problema

È innegabile che anche nelle casistiche dei centri più esperti in patologia feto-placentare (da un punto di vista sia clinico che anatomo-patologico) sia possibile identificare alcuni casi di morte endouterina fetale che rimangono a eziopatogenesi inspiegata, anche quando le informazioni cliniche relative alla gravidanza siano disponibili, il monitoraggio clinico della stessa sia stato condotto correttamente e non vi sia un ampio vuoto informativo relativo alle fasi prossime al decesso.

Sarebbe tuttavia un grossolano errore confondere questi pochi casi con le percentuali, talora elevate, di casi che rimangono «incodificati» dai diversi sistemi classificativi del nato mor-

to, poiché equivarrebbe a presentare un difetto classificativo (frequente) come se fosse un difetto identificativo/diagnostico (raro). Va anche ricordato che è scorretto (e volutamente pretenzioso) considerare un caso come «inatteso» o «inspiegato» poiché non sono noti i più fini meccanismi che legano una patologia al decesso. L'obiettivo dell'audit e delle classificazioni del nato morto non sono quelle di comprendere i più fini meccanismi che, partendo dal diabete materno, producono nel singolo caso il decesso ma, al contrario, di verificare se il diabete di una specifica paziente sia considerabile patologia collegata alla perdita della sua gravidanza, al fine di avere uno strumento operativo per la gestione del futuro riproduttivo di quella donna.

Ne deriva che tutta una serie di patologie della madre, del feto o della placenta non possono essere considerate semplici «fattori di rischio» ma assumono il ruolo di causa della morte endouterina fetale.

Le relazioni applicative della legge 31 con la normativa persistente

La formulazione della legge 31 del 2006 può ingenerare dubbi circa la necessità di avere l'autorizzazione all'autopsia da parte dei genitori e su chi debba eseguire l'autopsia per riscontro diagnostico e l'esame anatomico-patologico della placenta.

Deve essere assolutamente chiaro che *l'attuale normativa di legge italiana non prevede l'autorizzazione della famiglia all'esecuzione del riscontro diagnostico*.

I riferimenti normativi sono i seguenti:

- *Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 1999* (G.U. serie generale 170 del 22.7.1999) relativo all'«Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica». L'art. 1, «Accertamenti per la diagnosi precoce delle malformazioni», al paragrafo 2 definisce: «*Per i nati morti devono essere eseguiti gli esami autoptici*, gli accertamenti anamnestici previsti nella visita medica e, qualora ritenuti necessari, *gli esami strumentali e l'esecuzione di fotografie*». Appare quindi evidente che «gli esami autoptici» e quelli «strumentali ritenuti necessari» vanno eseguiti su tutti i «nati morti», e non solo su quelli con evidenze o sospetti clinici di malformazioni, senza bisogno di alcuna autorizzazione da parte dei familiari.
- *Regolamento di Polizia mortuaria della Repubblica Italiana* (Decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285) e legge 15 febbraio 1961, n. 83 (G.U. 063 dell'11.03.1961) relativa alle «Norme per il riscontro diagnostico sui cadaveri».

Queste leggi definiscono con chiarezza che il riscontro diagnostico è una disposizione medica da attuarsi (art. 37 D.P.R. n. 285) nei deceduti in ospedali, cliniche universitarie o istituti di cura privati «quando i rispettivi direttori, primari o medici curanti lo dispongano per il controllo della diagnosi o per il chiarimento di quesiti clinico-scientifici». Il riscontro diagnostico è inoltre obbligatorio (art. 1 della legge n. 83 del 15 febbraio 1961, recepita dal D.P.R. n. 285 del 1990) per «i cadaveri delle persone decedute senza assistenza sanitaria, trasportati a un ospedale», condizione che il più delle volte si sovrappone a quella della madre che si rivolge a una struttura ospedaliera, pervenendovi con un feto già morto in utero.

Nella normativa di legge italiana, a differenza di quanto accade nei Paesi anglosassoni, non vi è nessun riferimento alla necessità di richiedere l'autorizzazione ai familiari per lo svolgimento del riscontro diagnostico. Solo l'autorità giudiziaria può impedirne lo svolgimento, avocandone a sé il compito (autopsia giudiziaria) nei casi in cui vi sia sospetto di reato.

È implicito che questo atto sanitario vada presentato in maniera empatica ai parenti del deceduto, ma non bisogna confondere la necessità di una corretta comunicazione medico-paziente con l'inesistente necessità di autorizzazione di un atto che è invece di discrezione medica e spesso «dovuto per legge».

Vogliamo sottolineare come fin dal 1961 la normativa italiana disponga che il riscontro diagnostico possa essere richiesto anche da un «curante». Questo, in ambito ospedaliero, permette di esonerare da questo compito i sanitari maggiormente coinvolti nella gestione del caso, quando psicologicamente non riescano ad affrontare il confronto con i parenti del deceduto. Difatti in ambito ospedaliero è considerabile «curante» qualsiasi medico abbia partecipato all'iter diagnostico-terapeutico sul paziente.

Inoltre riteniamo particolarmente utile e consigliabile che l'anatomico-patologo partecipi alla comunicazione della decisione di svolgimento del riscontro diagnostico, partecipazione che sottolinea l'interdisciplinarietà e il rilievo clinico dell'atto e che è utile a rimuovere nei parenti del deceduto eventuali timori di pratiche inutili e macabre.

Alla luce di questa normativa si comprende, pertanto, che la legge 31 del 2006 non norma le modalità del riscontro diagnostico in quanto tale (che va eseguito secondo i correnti regolamenti dall'anatomico-patologo dell'ospedale dove si è rilevato il decesso) ma solo i rari casi in cui, dopo di esso, non sia stata trovata alcuna causa sufficiente a giustificare il decesso del feto o del lattante. In questo caso è allora corretto chiedere l'autorizzazione dei genitori, non per l'esecuzione di un'autopsia già effettuata, ma per l'arruolamento del loro figlio in un programma scientifico di studio che, tra l'altro, prevede il trasferimento di sue parti anatomiche in altra sede. Siamo, quindi, molto lontani dalle condizioni del normale riscontro diagnostico.

Il modello di interazione tra rete degli audit e rete sulla SIDS e la morte inaspettata del feto

Definite le diverse entità numeriche della morte endouterina fetale e della «morte inaspettata del feto» e puntualizzato il rapporto gerarchico tra la diagnostica feto-placentare complessiva e le indagini specialistiche da attuarsi nell'ambito del programma di ricerca sulle cause della SIDS/SIUD, crediamo utile definire in termini operativi quale possa essere il programma di interazione tra la rete diagnostico-informativa degli audit e quella sperimentale-informativa prevista dalla legge 31 del 2006.

La rete degli audit si basa sul complesso già attivo dei servizi ospedalieri e universitari di anatomia patologica, servizi che già erogano la diagnostica feto-placentare. Il loro lavoro non prevede, pertanto, costi aggiuntivi ma unicamente un input organizzativo, relativo all'uniformazione dei protocolli operativi e dei linguaggi diagnostici e al flusso informativo.

L'utilizzo di questa rete diagnostica evita inoltre la traslazione fuori sede delle salme e garantisce brevi tempi tra il decesso e lo svolgimento delle esequie funerarie del feto, fase importantissima per la rielaborazione del lutto da parte dei familiari.

Non appare in definitiva, né realizzabile né opportuna la centralizzazione di tutta la casistica su uno o pochi centri di riferimento, aventi il compito di eseguire l'autopsia del feto e l'esame anatomico-patologico della sua placenta.

La rete degli audit, dopo verifica della commissione di topic audit, selezionerà i casi rimasti «inclassificati» e quindi sospetti di appartenere al gruppo «morte inaspettata del feto» e metterà a disposizione del centro di riferimento della legge 31 di propria competenza, previa autorizzazione dei genitori del feto, il tronco cerebrale e il cuore del paziente, i dati informativi richiesti ed eventuale altro materiale biologico richiesto.

Le commissioni regionali di topic audit potranno arruolare al loro interno esperti di chiara fama in patologia prenatale (ginecologi, neonatologi, anatomo-patologi, epidemiologi), anche di altre regioni; la commissione di topic audit potrà richiedere ai centri periferici sia l'esecuzione di indagini suppletive che l'esame diretto di materiale d'archivio (preparati istologici, documentazione clinica, lastre radiologiche, ecc.), al fine di chiarire aspetti dubbi dei singoli casi esaminati.

I centri di riferimento per lo studio della morte inaspettata del feto dovranno disporre:

- di un anatomo-patologo con esperienza consolidata nello studio del sistema nervoso autonomo e di conduzione cardiaca;
- di personale tecnico di laboratorio con esperienza consolidata nell'allestimento di preparati istologici anche particolari, quali macrosezioni, colorazioni speciali e simili;
- di locali idonei all'esecuzione degli accertamenti diagnostici
- di un laboratorio di patologia molecolare (o esservi collegati funzionalmente) dotato di attrezzatura idonea (cappa a flusso laminare, congelatore a  $-80^{\circ}\text{C}$ , thermal cycler, strumentazione per estrazione di acidi nucleici, microcentrifuga).

I centri di riferimento per lo studio della morte inaspettata del feto si impegnano a comunicare alla rete degli audit (a livello di centro di riferimento regionale) l'eventuale identificazione di condizioni ritenute causa del decesso fetale.

#### Prospettive di implementazione

L'autopsia per riscontro diagnostico sul feto nato morto è un'indagine da considerarsi «mancatoria» in termini sia medici che legali, seppure sia gravata dalle criticità esaminate in questo capitolo. Una prospettiva di implementazione della rete degli audit sulla natimortalità dovrebbe focalizzare il proprio intervento sulla «standardizzazione delle procedure», sulla «condivisione delle terminologie e delle classificazioni» e sul «training professionale degli anatomo-patologi e dei clinici coinvolti».

Alcuni di questi obiettivi non possono che essere raggiunti per mezzo del lavoro e della disponibilità degli operatori, ma gli amministratori pubblici e privati coinvolti devono impegnarsi nel fornire l'impianto organizzativo e le risorse necessarie (a nostro modesto parere ottenibili, almeno in buona parte, da un processo di razionalizzazione e redistribuzione della spesa).

#### Formazione degli anatomo-patologi in patologia feto-placentare e perinatale

Quanto descritto nel paragrafo di questo capitolo «L'autopsia: diagnosi o dato di laboratorio?» non può essere scotomizzato quando si affronta il problema di come costruire sul territorio un'ampia rete di competenze, almeno di medio livello. Come abbiamo sostenuto nel paragrafo «La morte improvvisa del lattante (SIDS) e la morte inaspettata del feto (SIUD)», non appare per il nato morto perseguibile la strada di una rete limitata a pochi centri di eccellenza, perché la casistica è troppo ampia e disseminata su un territorio estremamente vasto. Serve quindi almeno un anatomo-patologo competente per ogni unità operativa di anatomia patologica a cui afferiscano punti nascita o, almeno, per ogni gruppo di unità operative di A.P., afferenti alla stessa azienda (sanitaria, ospedaliera, ecc.). Attualmente è presente sul territorio nazionale una base di competenze anatomo-patologiche in questo ambito (vedi il paragrafo «Formazione e training professionale in anatomia patologica prenatale e pediatrica» nel presente capitolo), ma su questa base bisogna lavorare per implementare il livello di qualità,

e per questo obiettivo il sistema dell'audit appare il più idoneo per fare crescere i livelli di competenza (grazie allo stimolo del confronto anatomico-clinico costante e del confronto con la commissione altamente specialistica di topic audit), favorire l'utilizzo di procedure comuni, instaurare criteri diagnostici di qualità largamente condivisi e praticati.

#### Diagnostica e flusso informativo

La diagnostica anatomico-patologica del nato morto non può essere erogata in poche decine di minuti e, pertanto, questo impegno va riportato correttamente nel monte ore complessivo svolto da una unità operativa di anatomia patologica e tenuto presente nella ripartizione dei carichi di lavoro tra il personale. Anche il lavoro tecnico va considerato, poiché l'indagine istologica del feto e della placenta richiede mediamente dalle 20 alle 30 inclusioni in paraffina con relativi preparati istologici in ematossilina-eosina. Va definito correttamente su chi gravano le spese delle indagini ancillari irrinunciabili, come radiografie dello scheletro, eventuali ricerche microbiologiche o tossicologiche, test immunoistochimici, citogenetici o di patologia molecolare. I costi non sono rilevanti se confrontati a quelli di molte altre indagini mediche diffusamente (se non eccessivamente) eseguite, ma andrebbe definito in modo univoco e chiaro chi deve farvi fronte. Bisogna evitare che l'autopsia non venga richiesta dai clinici per non farla gravare sul budget del reparto o che l'anatomico-patologo rinunci alle radiografie o alla biologia molecolare perché deve pagarle ad altri. Considerato l'elevato valore «sociale» di questa indagine e la ricaduta in termini di «qualità» per l'ospedale, andrebbe valutata l'idea di caricare queste spese su quelle generali delle aziende ospedaliere o delle aziende sanitarie o sulla Regione stessa. Per ultimo sarebbe estremamente utile la messa in rete delle diverse anatomie patologiche coinvolte nel sistema degli audit regionali, con una modalità di trasmissione dati ad alta velocità, ampia portata e massima sicurezza. L'utilizzo di protocolli comuni di indagine favorirebbe il consulto diagnostico per via elettronica tra i partecipanti e tra questi e i referee esterni, accelerando i tempi diagnostici ed elevandone la qualità e la sicurezza. Quest'ultima sarebbe, forse, l'unica vera spesa di avvio del sistema audit per le anatomie patologiche di una regione, ma le ricadute positive in efficienza e in immagine per il sistema nel suo complesso paiono giustificarla.

### *Significato clinico delle lesioni placentari indagate per via anatomica*

La diagnosi anatomico-patologica non può limitarsi ad essere una semplice elencazione di entità nosologiche il cui «significato clinico» rimanga sconosciuto, perché, per essere utile al paziente e al suo curante, deve indirizzare la terapia o almeno interagire con il percorso diagnostico. Il pericolo connesso a un report diagnostico anatomico-patologico non *clinically oriented*, è di dire molto senza essere compreso o, peggio ancora, di dire cose di poco valore che vengano eccessivamente considerate dai curanti o in ambito di audit.

La placenta è la «scatola nera» della gravidanza, poiché esaminando le sue alterazioni si può ricostruire la «memoria» di gran parte delle anomalie che hanno caratterizzato l'intera gestazione e, talora, contribuire al chiarimento di esiti sfavorevoli della stessa, apparentemente insorti *sine causa*.<sup>7,27</sup>

Attualmente esistono diversi validi trattati di anatomia patologica della placenta<sup>28-30</sup> e questo capitolo non vuole sostituirsi ad essi né ai precedenti,<sup>31-33</sup> l'obiettivo è invece quello di

cercare di dare una traccia per l'interpretazione clinica dei quadri anatomo-patologici. Il raggiungimento di questo obiettivo è stato basato su due *modus operandi*:

1. L'adozione di una terminologia univoca. A tale riguardo si è scelto di adottare quella utilizzata dall'American Registry of Pathology (ARP) & Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).<sup>2</sup> Personalmente riteniamo che questa terminologia sia, talora, troppo pragmaticamente generica, accorpando in un'unica entità quadri anatomo-patologici (e probabilmente entità cliniche) assai diversi. Tuttavia riteniamo che vada utilizzata come uno strumento di lavoro, perfezionabile nel tempo ma garantito da un approccio che ha già dimostrato la propria validità in molti altri settori della patologia neoplastica e non neoplastica.
2. Il continuo richiamo alla necessità di quantizzare la maggior parte delle lesioni placentari e di metterle in rapporto gerarchico e correlativo tra loro. La mancata specificità dell'estensione di una lesione placentare può fuorviare l'intero ragionamento epicritico, dando una chiave di lettura per la morte endouterina del feto assolutamente falsa. Ad esempio, riportare nel referto diagnostico la presenza di «infarto placentare» o di «distacco emorragico placentare» senza specificare che essi coinvolgono solo minime quantità del disco placentare, può indurre il ginecologo a ritenere che la causa del decesso del feto sia stata trovata. Ugualmente pericoloso appare il referto che si limita a riportare un elenco di lesioni placentari, senza indicare che la loro associazione identifica, almeno in via ipotetica, una precisa malattia. Ad esempio, l'associazione tra cluster di villi distali interessati da infarto della rete vascolare fetale e trombosi in differenti stadi evolutivi dei vasi dei villi staminali, deve far porre esplicitamente l'ipotesi di vasculopatia trombotica fetale.

L'efficienza e l'efficacia del dialogo anatomo-clinico sono basate sul livello culturale dei medici coinvolti, sul loro livello di conoscenza delle materie trattate dagli altri membri dell'équipe multidisciplinare, sulla chiarezza delle informazioni scambiate. Per contribuire al successo di questo dialogo, che vorremmo diffuso e quotidiano, abbiamo affrontato questo tema con due differenti modalità: la prima, intitolata «Dall'istologia alla clinica», focalizza il significato clinico dei principali quadri anatomo-patologici placentari; la seconda, intitolata «Dalla clinica all'istologia», focalizza i principali pattern anatomo-patologici indicati dalla letteratura scientifica come «attesi» in una serie di patologie della gravidanza. Le indicazioni riportate non hanno la pretesa di essere esaustive e si basano su conoscenze scientifiche in costante evoluzione; sono, pertanto, uno strumento di lavoro e di indirizzo, completato anche dal capitolo «Modalità dell'esame anatomo-patologico della placenta» e dagli altri relativi, riportati nel sito [www.saperidoc.it](http://www.saperidoc.it) nella sezione on-line di questo volume.

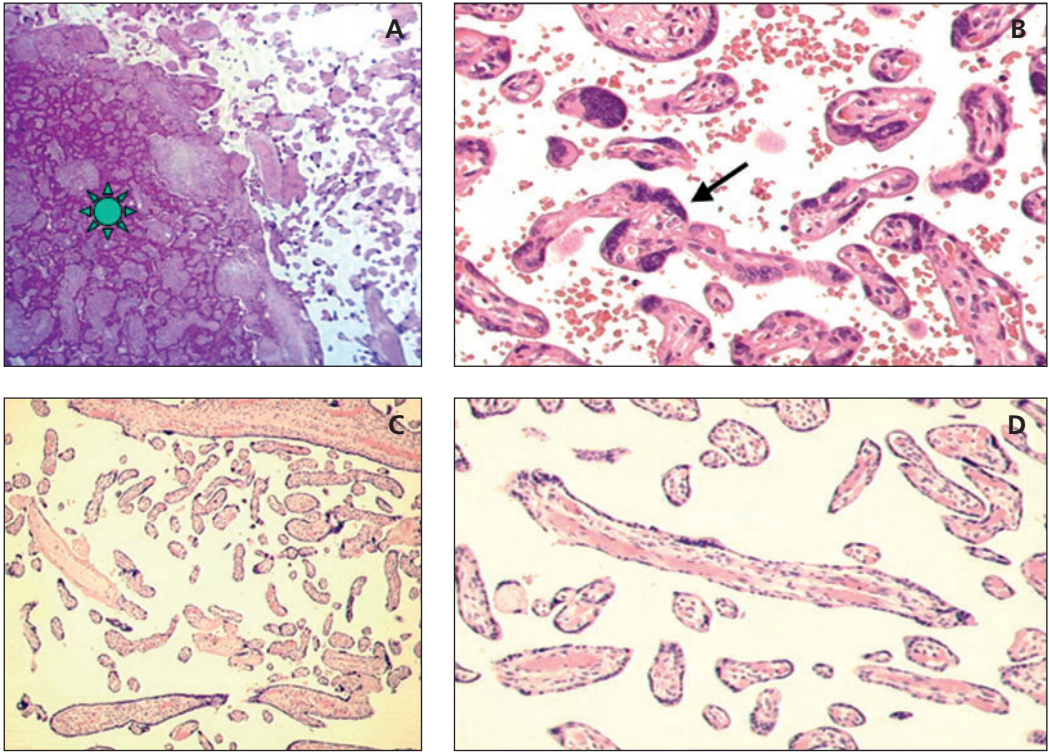
## Dall'istologia alla clinica: disordini di sviluppo

### Disordine di sviluppo dei villi

- *Ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare*

Questa condizione è caratterizzata dalla riduzione dei villi distali nell'area centrale dei cotiledoni (fetali) della placenta (figura 4.1). Con il termine «villi distali» o «segmenti distali dell'albero cotiledonario» si indicano sia i villi terminali che i villi intermedi maturi più periferici,<sup>27 34</sup> I villi residui sono più sottili, lunghi, non ramificati e poco vascularizzati. I villi staminali terziari alla periferia del cotiledone possono presentare un aumentato collagene stromale, ipertrofia muscolare delle arteriole villari e variabile accumulo di fibrina intervillare.





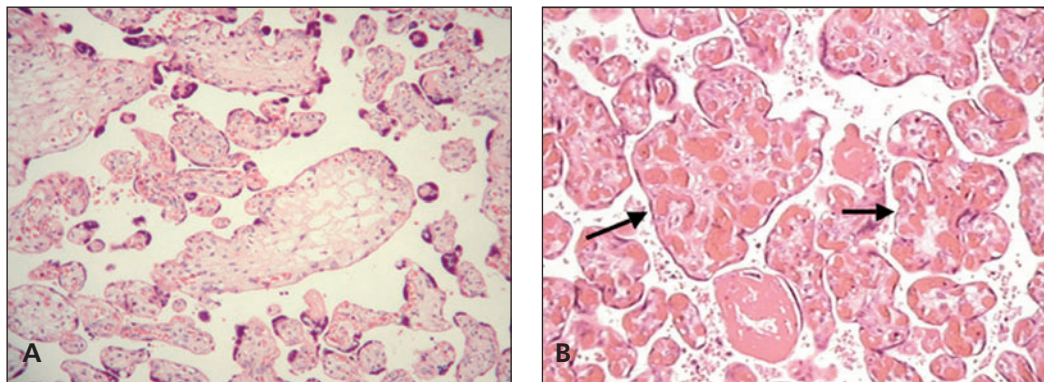
**Figura 4.1. Ipoplasia dei villi distali con iposviluppo placentare**

Le immagini mostrano i due pattern prevalenti di questa condizione. Nel fotogramma A si vedono villi rarefatti e iporamificati, alla periferia di un infarto placentare in corso di organizzazione (stella). A maggiore ingrandimento (fotogramma B) i villi risultano piccoli e caratterizzati da marcate alterazioni come da «ipossia cronica» (numerosi nodi sinciziali – freccia –, ipovascolarizzazione, carenza di villi terminali, ispessimento delle membrane vasculosinciziali). Il secondo tipo di pattern morfologico dell'ipoplasia dei villi distali (fotogramma C) è caratterizzato dalla presenza di lunghi villi filiformi, con caratteristiche simili a quelle dei villi intermedi maturi. Queste aree di rarefazione villare sono prevalenti nella placenta, che può occasionalmente presentare cotiledoni normo- o iper-ramificati, e non sono localizzate alla periferia di lesioni infartuali. A maggiore ingrandimento (fotogramma D) non si rilevano villi terminali (se non occasionalmente), né alterazioni di tipo ipossico (E-E; A  $\times 25$ ; C  $\times 40$ ; B, D  $\times 100$ ).

La placenta con ipoplasia dei villi terminali è estremamente piccola per l'epoca gestazionale, spesso associata ad aree di infarto o distacco.

Esistono due ipotesi eziopatogenetiche:

1. Severa ipoperfusione utero-placentare con arresto della crescita placentare. In questo caso l'alterazione si associa a diffusi segni istologici villari di tipo ipossico (Tanney-Parker changes).
2. Riduzione del trasferimento di ossigeno dal sangue materno al sangue fetale per un problema placentare primario, come una anomalia del cariotipo o una patologia arteriolare intrinseca (ipertrofia o obliterazione). Uno dei principali input alla ramificazione del segmento distale dell'albero cotiledonario è rappresentato dal basso tasso di ossigeno presente nello spazio intervillare, conseguente al passaggio del gas dalla madre al feto. Nel caso di ri-



**Figura 4.2. Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare**

L'immagine A (E-E;  $\times 40$ ) mostra un grave quadro di immaturità cotiledonaria, caratterizzato dalla permanenza nel III trimestre di gravidanza di numerosi villi intermedi di tipo immaturo. I villi sono per lo più grandi ed edematosi. La placenta nel suo complesso, spesso, ha peso eccessivo. L'immagine B (E-E;  $\times 100$ ) mostra un altro aspetto caratterizzante l'immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare: l'ipercapillarizzazione (corangiosi villare). Questo quadro istologico si rileva più frequentemente in placente con grado di immaturità inferiore a quello mostrato nel fotogramma A e può caratterizzare le gravidanze complicate da diabete mellito gravidico.

duzione di questo passaggio, l'iperossia relativa che si crea nello spazio intervillare placentare bloccherebbe la formazione di villi distali.

Questo quadro placentare è generalmente associato a iposviluppo fetale. Tipica è l'associazione di iposviluppo con Doppler fetale patologico e oligoidramnios. Ricontrato nel 10% delle placente di gravidanze ad alto rischio.

- *Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare*

L'immaturità dei villi distali è caratterizzata dalla presenza di numerosi villi distali larghi, ipercapillarizzati, con stroma lasso. I villi distali eccedono marcatamente quelli staminali e sono costituiti per lo più da villi intermedi di tipo maturo, alterati. La placenta è grande per l'epoca gestazionale; il funicolo ombelicale ha calibro elevato e presenta abbondante gelatina. Questo quadro placentare (figura 4.2) si riscontra tipicamente in gravidanze con diabete o intolleranza glucidica, in cui l'insulin like growth factor stimola persistentemente e accelera la crescita feto-placentare.

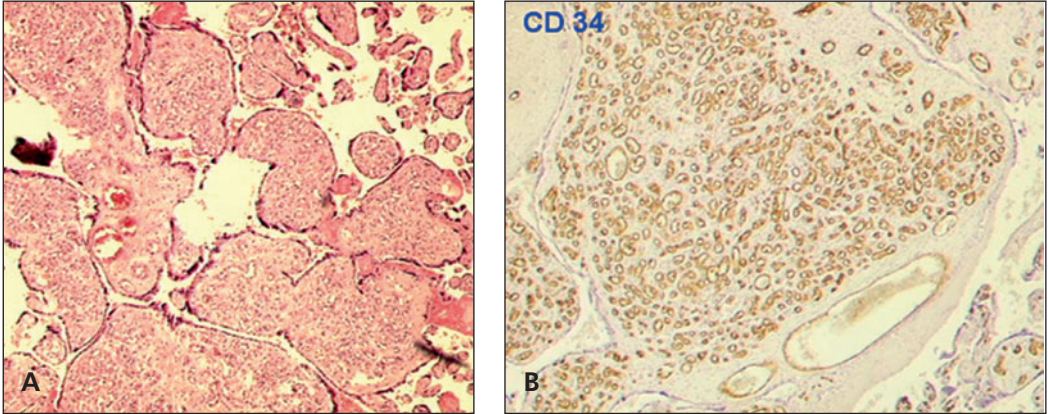
Quadro clinicamente associato a diabete e macrosomia fetale. In presenza di questa alterazione placentare vi è un aumentato rischio di outcome avversi, morte fetale intrauterina, trombosi delle vene renali. È stata segnalata l'associazione tra questo quadro placentare e «distress fetale intrauterino idiopatico» nelle pazienti non diabetiche.

Disordini di sviluppo vascolare fetale

- *Corangioma*

Lesione angiomatosa (tumorale benigna), nodulare, composta per lo più da piccoli vasi ematici circondati da scarso stroma ipo-/normo-cellulato; la lesione è rivestita da trofoblasto; i vasi, molto tortuosi, spesso contengono una limitata quantità di emazie. Il corangioma può essere totalmente o parzialmente infartuato.





**Figura 4.3. Corangiomas**

Il fotogramma A (E-E; x40) presenta il tipico aspetto della corangiomas: piccoli corangiomi multipli. Le neoformazioni eccedono le normali dimensioni dei villi e, se le si confronta con l'aspetto della corangiosi (figura 4.2B), si riconosce la natura proliferativa della lesione, vero e proprio tumore benigno della placenta. La proliferazione di piccoli vasi ematici, per lo più capillari, è dimostrata nel fotogramma B (x40) dalla colorazione immunoistochimica CD34 per l'endotelio.

Raramente la lesione è «gigante» e appare mitoticamente attiva. Il termine «corangioma» andrebbe riservato a lesioni uniche. Talora nella stessa placenta si possono rilevare 2 o 3 piccoli corangiomi: in questo caso è bene specificarne il numero («due corangiomi») ed evitare il termine «corangiomi multipli», per non creare confusione con la «corangiomas». In genere si localizza sotto al piatto coriale o al margine placentare, sedi di ridotta ossigenazione. Una bassa pressione d'ossigeno può infatti giocare un ruolo nel suo sviluppo.

I quadri clinici ai quali si associa dipendono dalle dimensioni della lesione:

- piccoli corangiomi: scarso significato clinico, in genere riscontro occasionale;
- lesioni di media taglia: iposviluppo fetale;
- grandi corangiomi (>9 cm): shunt artero-venoso, polidramnios, idrope fetale, morte fetale in utero; possibile coagulazione intravascolare disseminata, trombocitopenia o diatesi emorragica fetale per sequestro di piastrine negli spazi capillari.

È stata segnalata la presenza di corangiomi anche in casi di pre-eclampsia, probabilmente per il diminuito livello di ossigenazione. I corangiomi possono essere riscontrati in 3 gravidanze su 1.000.

#### • *Corangiomas*

Lesione multifocale, diffusa, costituita da corangiomi multipli (figura 4.3). Questi sono generalmente piccoli o solo istologicamente evidenti. I vasi ematici che li costituiscono possono avere aspetto capillare o cavernoso. Sebbene queste lesioni possano essere molto piccole, si distinguono facilmente dalla corangiosi villare, per le dimensioni (nettamente superiori a quelle dei singoli villi), il numero dei vasi ematici presenti, le caratteristiche dello stroma e il trofoblasto di rivestimento. La corangiomas può coinvolgere estesamente la placenta sostituendo anche più del 50% del parenchima. Si rileva per lo più in placente gravemente immature.

Quadro placentare associato a pre-eclampsia, iposviluppo fetale, malformazioni congenite, anemia e trombocitopenia fetale, talora associate a cardiomegalia non malformativa. Riconcontro non comune.

- *Corangiosi villare (ipercapillarizzazione)*

La corangiosi villare (figura 4.2B) è caratterizzata dall'incremento del numero dei vasi ematici all'interno di villi peraltro strutturalmente normali. La sua distinzione da corangiomi e corangiomatosi non presenta particolari difficoltà, mentre è molto delicata quella con la congestione villare, che frequentemente coinvolge la placenta. Questa difficoltà nella diagnosi differenziale è probabilmente la causa principale delle discrepanze presenti in letteratura relativamente alla frequenza della lesione. La corangiosi interessa quasi esclusivamente i villi di tipo intermedio (maturi e immaturi) o i piccoli villi staminali. Per diagnosticarla è indispensabile accertare che dieci o più villi distali presentino dieci o più capillari in almeno dieci differenti aree placentari. La lesione è considerata espressione di un'alterazione del processo di formazione capillare nella villogenesi terminale, forse per un eccesso locale di fattori di crescita ad azione vascolare o di citochine, o per aumento della pressione capillare. È comunemente associata a immaturità dei villi distali.

Quadro placentare riscontrabile in gravidanza con diabete o in casi di sindromi genetiche con ipercrescita placentare (ad esempio sindrome di Beckwith-Wiedemann). Presente nel 39% delle morti perinatali.

## Dall'istologia alla clinica: infezioni e infiammazioni

### Infezioni

- *Corionamniosite acuta*

Flogosi acuta (sostenuta da granulociti neutrofili) in risposta ad agenti infettivi presenti all'interfaccia materno-placentare. Il processo infiammatorio interessa il corion e può estendersi al sacco amniotico e al cordone ombelicale. È possibile stadare l'estensione dell'infiltrato flogistico ed è importante verificarne l'associazione con vasculite acuta (flebite e/o arterite) a carico dei grandi vasi del piatto coriale (figura 4.4) o del cordone ombelicale.

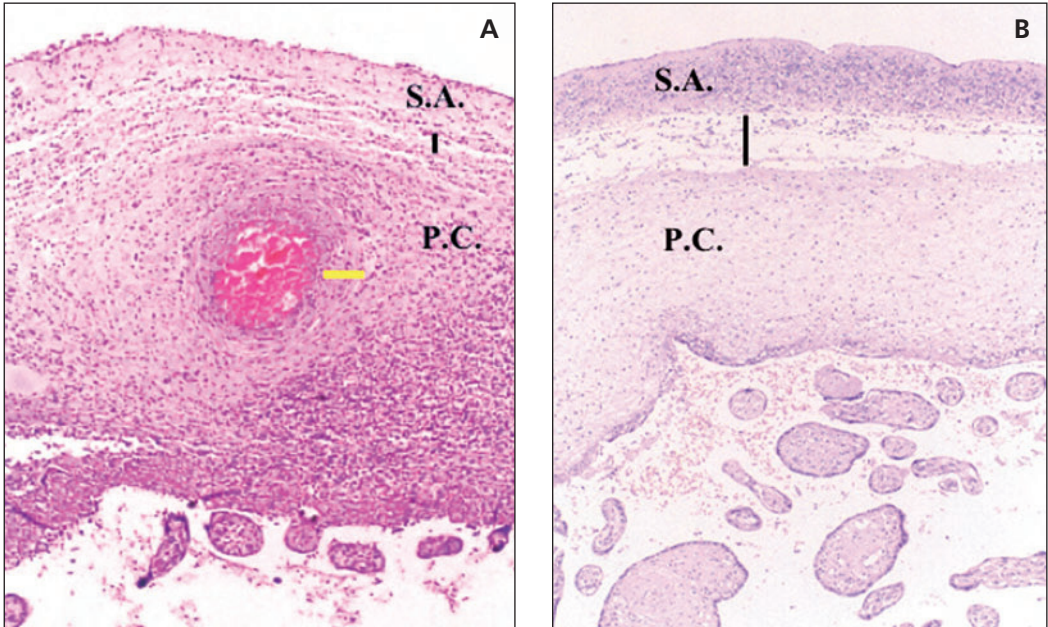
La corionamniosite acuta è dovuta generalmente a infezione ascendente per superamento della barriera cervicale; è facilitata da attività contrattile, dilatazione cervicale, presenza di corpi estranei (IUD), manovre diagnostiche invasive. Il ruolo del coito è controverso.

Il quadro clinico tipico è caratterizzato nella madre da iperpiressia, neutrofilia, tachicardia e nel feto da tachicardia con riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. Non infrequenti i casi di diagnosi al parto o solo anatomo-patologica, per l'evanescenza della sintomatologia materna (corionamniositi subcliniche). La corionamniosite può produrre danni al feto anche a membrane integre e senza ingresso di agenti infettanti nel liquido amniotico, per il passaggio intramniotico di citochine proinfiammatorie o per la trombizzazione dei vasi fetali interessati da vasculite.

Nell'ambito dei processi infettivo-flogistici materno-fetali che la vedono protagonista, la corionamniosite è un epifenomeno locale transitorio; la sua risoluzione non significa pertanto la risoluzione dell'intero processo patologico.

Casi di parto prematuro ricorrente possono essere dovuti a endometrite subclinica che si rende manifesta causando corionamniosite al momento della fusione tra le membrane placentari e la parete uterina, a 20-24 settimane.

Gli stadi avanzati di malattia si associano a rottura prematura delle membrane e a parto pre-



**Figura 4.4. Corionamniosite acuta**

A. Piatto amniocoriale placentare infiltrato massivamente da granulociti neutrofili, sia in corrispondenza del sacco amniotico (S.A.) che del piatto coriale (P.C.). Lo spazio tra queste due strutture (indicato dalla linea nera verticale) appare molto ridotto in questa sezione, dando la falsa impressione di unicità del piatto fetale della placenta. Nel contesto del P.C. si rileva un grande vaso coriale, la cui parete (indicata dalla linea gialla orizzontale) risulta infiltrata da granulociti neutrofili. Questi ultimi sono di origine prevalentemente fetale e definiscono la presenza di una reazione fetale (vasculite) all'infezione. I restanti granulociti presenti nell'amnios e nel corion sono, invece, di origine prevalentemente materna. La vasculite coriale può causare trombosi dei vasi stessi, conseguente al danno endoteliale prodotto dai granulociti (E-E;  $\times 40$ ).

B. Ulteriore caso di corionamniosite acuta. In questo caso, mancando nella sezione grandi vasi coriali, non è possibile esprimersi sullo stato di risposta fetale all'infezione. La riga nera verticale dimostra l'intercapedine fisiologica tra sacco amniotico e piatto coriale, che appare occupata da granulociti neutrofili (E-E;  $\times 40$ ).

mature (con conseguenze patologiche correlate). Riportate associazioni con il distacco emorragico della placenta. Le forme necrotizzanti e quelle associate a vasculite acuta dei vasi del piatto coriale e/o del cordone ombelicale si associano alla morte fetale intrauterina, al distress respiratorio neonatale, all'epilessia postnatale da causa non traumatica.

- *Corionamniosite acuta con funisite periferica*

L'infiltrato infiammatorio di tipo acuto è associato alla presenza di diffusi microascessi puntiformi, siti in corrispondenza della superficie del cordone ombelicale e del sacco amniotico. I microascessi si possono rilevare anche macroscopicamente come placche bianco-giallastre di 1-2 mm di asse maggiore. La restante superficie amniotica risulta opaca e discromica. Fattori di rischio sono la presenza in utero di dispositivi intrauterini e il cerchiaggio cervicale.

Quadro placentare tipico della infezione da *Candida*; sono segnalate comunque anche associazioni con infezioni da *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* e *Corynebacterium*.

- *Corionamniosite subacuta*

Presenza nel piatto coriale di un infiltrato misto di mononucleati e neutrofili degenerati. Probabilmente correlata a infezioni da parte di microrganismi a bassa patogenicità o a recidive di infezioni in donne con sanguinamenti ricorrenti nel II e III trimestre.

Riscontrata nelle placente di neonati con basso peso alla nascita.

- *Intervillosite acuta con ascessi intervillari*

Ascessi intervillari sostenuti in prevalenza da granulociti neutrofili, generalmente associati a corionamniosite. Macroscopicamente il taglio del disco placentare mostra multiple aree biancastre, tondeggianti, di diametro variabile da pochi millimetri a 1-2 cm, mimanti infarti placentari organizzati. Istologicamente lo spazio intervillare è espanso (e non collassato come nell'infarto), occupato da un tappeto di granulociti neutrofili associato a materiale necrotico e depositi di fibrinoide.

Quadro associato a infezione da *Listeria monocytogenes* (il batterio è spesso identificabile nel citoplasma degli amniociti) o da *Campylobacter fetus*.

- *Villite acuta*

Presenza di granulociti neutrofili nello stroma dei villi placentari, soprattutto distali. Le cellule flogistiche sono di origine fetale e provengono dai capillari fetali. Essendo cellule infiammatorie fetali possono essere immature, particolarmente nei casi di gravidanza in fase precoce. La loro presenza va accertata associando il quadro morfologico a quello immunoistochimico (positività alla glicoforina). La villite acuta generalmente caratterizza casi di sepsi fetale in utero. Molti casi sono accompagnati da corionamniosite.

Comunemente associata a infezione da *Escherichia coli* o Streptococco del gruppo B.

- *Villite cronica attiva e intervillosite con necrosi villare*

Processo flogistico sostenuto dalla commistione di granulociti neutrofili, linfociti, monociti-macrofagi e occasionalmente granulociti eosinofili, coinvolgente lo stroma dei villi e l'adiacente spazio intervillare (figura 4.5). I focolai sono evidenziabili solo istologicamente ma, producendo l'involuzione fibrosa dei villi coinvolti, quando estesi possono modificare sensibilmente la quota di parenchima funzionante e danneggiare il microcircolo fetale periferico. Spesso la placenta coinvolta da questa lesione appare piccola per l'epoca gestazionale. Il quadro può essere caratterizzato dalla presenza di cellule giganti multinucleate (istiociti, da non confondere con elementi isolati del sinciziotrofoblasto).

Il significato di questo quadro morfologico placentare appare attualmente incerto.

Il suo rilievo in donne affette da malattie autoimmuni e il profilo immunoistochimico rilevabile in alcuni casi (tipo reazione da rigetto) indirizzano verso l'ipotesi di una patologia da squilibrio immunitario materno-fetale.

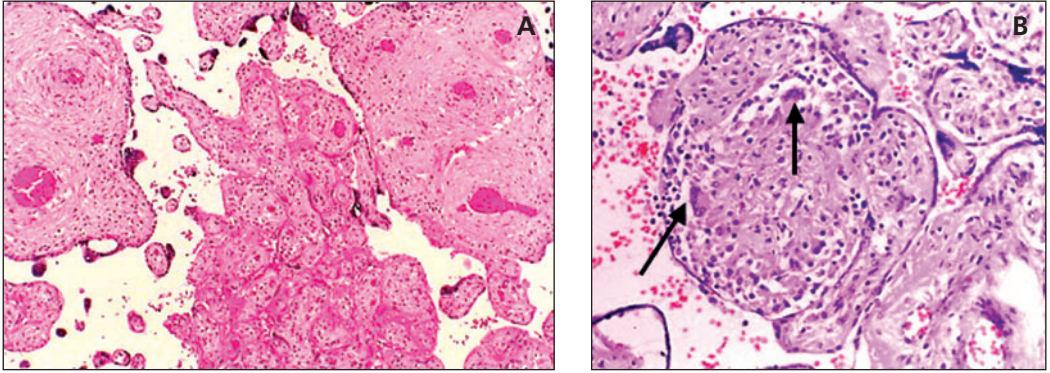
È stata segnalata la sua associazione con la villite a eziologia ignota, con l'infezione da HSV e da spirochete intestinali.

I quadri associati a istiociti giganti multinucleati possono essere associati a malattie infiammatorie granulomatose, come tubercolosi, malattia da graffio di gatto, sarcoidosi.

- *Placentite cronica tipo TORCH*

L'infezione placentare da parte degli agenti infettivi riuniti nel gruppo TORCH produce quadri di infiammazione cronica villare variamente associata a fibrosi o edema stromale; si può rilevare anche flogosi del corion, della decidua e dello stroma del cordone ombelicale.





**Figura 4.5. Villite cronica attiva e intervillosite con necrosi villare**

A. Focolaio non recente, caratterizzato da fibrosi dei villi coinvolti e organizzazione del materiale fibrinoide presente nello spazio intervillare. L'infiltrato infiammatorio è scarso ma ancora presente (lesione non quiescente) (E-E;  $\times 40$ ).  
B. Lesione più attiva, caratterizzata da abbondante infiltrato infiammatorio che dallo spazio vascolare materno «agredisce» i villi, infiltrandoli e distruggendo il rivestimento trofoblastico. Le frecce indicano alcuni elementi macrofagici giganti multinucleati (CD69+/CK- all'esame immunohistochimico) (E-E;  $\times 100$ ).

Il citomegalovirus (CMV) e l'Epstein-Barr virus (EBV) inducono una villite linfoplasmacellulare marcata. L'infezione da herpes virus (HSV) o da varicella-zoster virus è caratterizzata particolarmente da una villite fibrosclerosante, mentre il *Toxoplasma gondii*, la sifilide e la malattia di Chagas inducono una villite a predominanza istiocitaria, con carattere distruttivo dei villi coinvolti. In alcune di queste infezioni è possibile dimostrare alterazioni citopatologiche specifiche (CMV; figura 4.6) o direttamente i microrganismi coinvolti (spirochete nella sifilide, amastigoti del *Trypanosoma cruzii* nella malattia di Chagas, tachioiti intracellulari nella toxoplasmosi).

- *Infezioni placentari senza infiammazione*

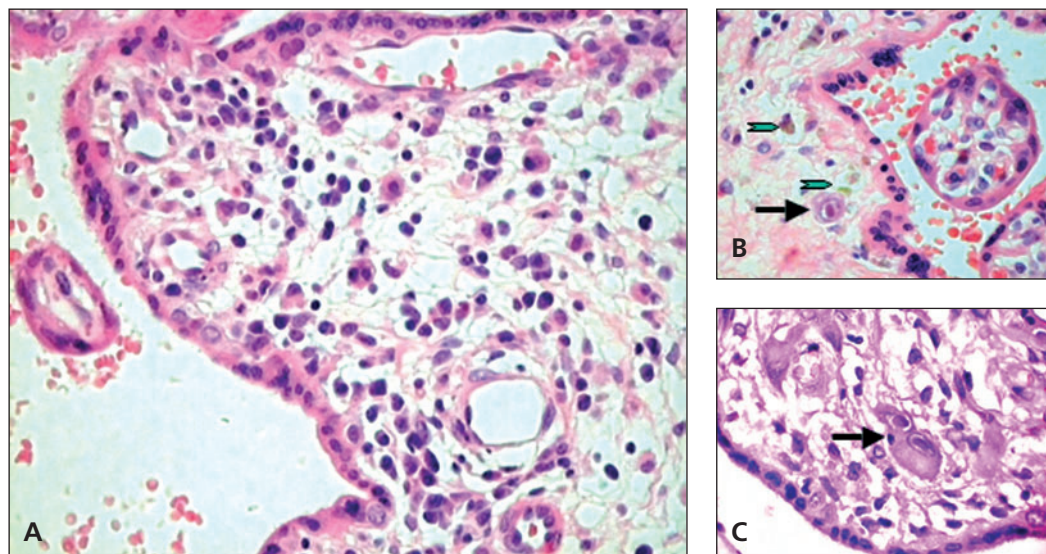
Alcuni agenti infettivi possono colpire il feto in assenza di risposta flogistica placentare. L'esame istologico può rilevare anche solo minimi quadri aspecifici di danno placentare, come incremento dei depositi perivillari di fibrinoide o necrosi intervillare, non patognomonicamente di infezione materno-fetale. Altre volte i quadri morfologici non flogistici sono molto più marcati, come ad esempio nell'infezione da Parvovirus B19 che, producendo anemia fetale, induce un diffuso stato di edema e immaturità villare; questi due aspetti istologici vanno differenziati da quelli delle altre patologie materno-fetali capaci di produrre stati idropici. Importante in questo senso è il rilievo di inclusioni intranucleari negli eritroblasti circolanti o la dimostrazione immunohistochimica delle proteine virali (figura 4.7).

Gli agenti patogeni maggiormente implicati in questo quadro sono il Parvovirus B19, l'HIV, i virus dell'epatite, gli enterovirus.

Lesioni infiammatorie idiopatiche

- *Villite cronica (villite a eziologia ignota)*

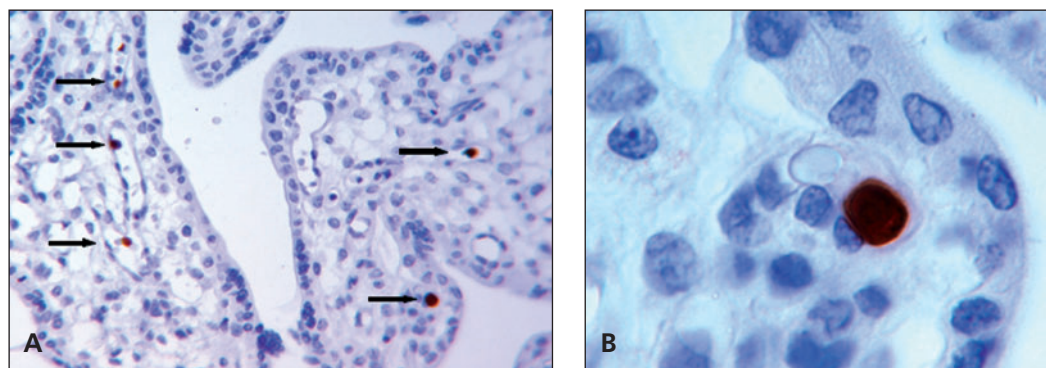
Infiammazione prevalentemente linfo-istiocitaria, localizzata nello stroma dei villi terminali. Il processo flogistico può coinvolgere i piccoli vasi dei villi staminali e, talora, lo spazio



**Figura 4.6. Placentite cronica da CMV**

A. Placentite cronica tipo TORCH, caratterizzata da abbondante infiltrato flogistico linfo-plasmacellulare nello stroma villare. Questo quadro pone in diagnosi differenziale l'infezione da CMV o da EBV. Quest'ultima è spesso associata a reazione leucemoide (leucocitosi caratterizzata dalla presenza in circolo di leucociti immaturi) all'interno dei vasi dei villi (E-E;  $\times 250$ ).

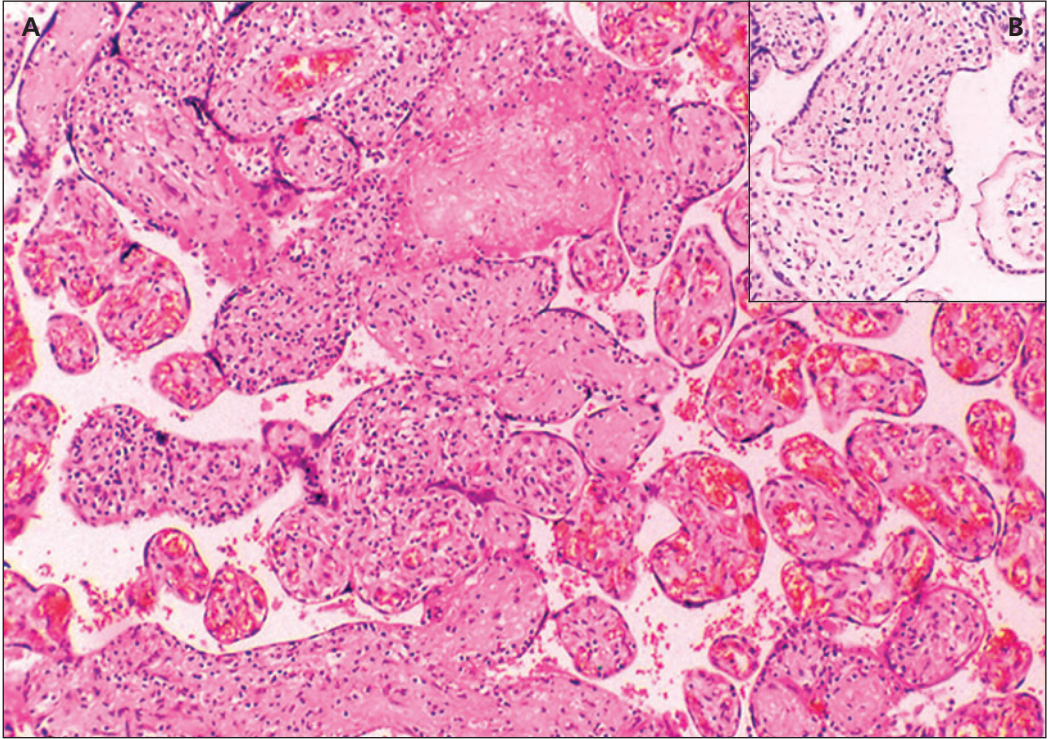
B-C. Le frecce indicano cellule stromali dei villi caratterizzate da alterazioni tipiche dell'infezione da CMV (cellule di grandi dimensioni con nucleo grande, membrana nucleare ispessita, grosso incluso intranucleare eosinofilo). Gli indicatori verdi indicano grossolani depositi stromali di emosiderina, altamente sospetti per infezione da CMV.



**Figura 4.7. Infezione da Parvovirus B19**

A. Le frecce indicano cellule circolanti del sangue fetale positive alla colorazione immunoistochimica per il PVB19. B. Cellula infettata dal virus (marrone) a maggiore ingrandimento. La colorazione immunoistochimica permette di mettere in rilievo un numero molto più elevato di cellule infettate rispetto alla colorazione con ematossilina-eosina (IIC; Parvovirus B19; A.  $\times 250$ ; B.  $\times 1000$ ).





**Figura 4.8. Villite cronica (a eziologia ignota)**

A. Grande focolaio di intenso infiltrato flogistico linfo-istiocitario, per lo più confinato all'interno dei villi (parte sinistra e inferiore del fotogramma). Occasionalmente si rileva coinvolgimento dello spazio intervillare da parte del processo infiammatorio (E-E;  $\times 100$ ).

B. Molto spesso il quadro istologico è più sfumato, coinvolgendo singoli villi, infiltrati da scarsi linfociti. In questo caso la diagnosi deve basarsi sulla verifica di incremento leucocitario (cellule CD45+) nello stroma villare (non considerare le cellule presenti nei lumi vascolari).

intervillare adiacente i villi coinvolti (figura 4.8). La placenta è spesso piccola per l'epoca gestazionale. In base al numero di villi coinvolti è classificabile in basso o alto grado.

Non sono identificabili microrganismi responsabili del danno, non vi è un andamento stagionale, né una localizzazione geografica preferenziale. Si presenta in assenza di sintomi materni o di innalzamento degli indici flogistici sierologici nel neonato.

La villite cronica a eziologia ignota è stata segnalata nel 3-5% delle placente a termine.

Questo quadro placentare si associa a: quadri di iposviluppo fetale con parto a termine, in gravidanza non associata a ipertensione materna; perdita fetale ricorrente; reazioni da rigetto; distress fetale intrauterino.

La villite cronica a eziologia ignota associata a vasculite dei vasi staminali produce infarto dei villi tributari, con sottrazione di parenchima placentare agli scambi materno-fetali, e correla con aumento del rischio di danni neurologici fetali.

La villite cronica di alto grado è riscontrabile nelle placente di neonati con paralisi cerebrale o sequele neurologiche. L'alto grado correla con l'iposviluppo fetale.

- *Intervillosite cronica massiva (istiocitaria)*

Il quadro è caratterizzato dall'infiltrazione massiva dello spazio intervillare da parte di cellule CD68+ (monociti/macrofagi), associata alla presenza di variabili quantità di depositi perivillare di materiale fibrinoide infiltrato da trofoblasto extravillare (cellule X). La placenta, frequentemente, è piccola per l'epoca gestazionale. Istologicamente e macroscopicamente il quadro può mimare quello dell'infarto placentare.

È stata suggerita una correlazione tra questo quadro placentare e le patologie autoimmuni materne. Quando si evidenzia una intervillosite cronica massiva bisogna porre attenzione alla ricerca di pigmento nerastro intervillare, che deve fare porre l'ipotesi di placentite malarica. Quest'ultima diagnosi deve essere fatta in via di certezza solo in presenza di rilievo istologico di *Plasmodium falciparum* negli eritrociti materni o con modalità microbiologiche.

Quadro comune negli aborti spontanei precoci con cariotipo normale. Associata anche a iposviluppo fetale, perdita fetale ricorrente idiopatica, distress fetale intrauterino. Malaria in gravidanza (?).

- *Corionamniosite cronica*

Scarso/moderato infiltrato nel piatto coriale di piccoli linfociti e altre cellule della flogosi cronica; può associarsi una minima componente di granulociti neutrofili.

L'eziologia è ignota, spesso si associa a villite cronica o a quadri clinici riferibili a infezioni ascendenti (febbre, neutrofilia, rottura prematura delle membrane, vasculite fetale).

Sono stati segnalati dei case report che riportano l'associazione tra questo quadro placentare e l'ipertensione materna, il diabete e l'iposviluppo fetale.

- *Vasculite eosinofila / a linfociti T*

Presenza di infiltrato infiammatorio cronico composto da granulociti eosinofili e piccoli linfociti T, nella parete muscolare dei vasi del piatto coriale e dei villi staminali primari. Le cellule infiammatorie sono di origine fetale. Non risulta indicativo di nessun quadro patologico fetale o materno specifico, sebbene sia riscontrabile in differenti patologie della gravidanza.

- *Deciduite cronica*

Accumulo di piccoli linfociti, con o senza plasmacellule, nella decidua superficiale e profonda e nel piatto basale placentare. Può essere dovuta a una inappropriata stimolazione antigenica che genera infiammazione cronica in risposta ad autoantigeni materni o alloantigeni fetali o microrganismi.

Associata ad aborti spontanei e a parto prematuro. La deciduite cronica con plasmacellule, in assenza di altre lesioni placentari, è riportata nel 3-4% delle placente di feti con iposviluppo.

- *Deciduite cronica periarteriolare*

Presenza di infiltrato perivascolare di piccoli linfociti e istiociti intorno alle piccole arterie delle membrane e del piatto basale. Si associa ad aspetti di ipoperfusione materna placentare.

Questo quadro è riscontrabile in casi di pre-eclampsia e iposviluppo idiopatico.

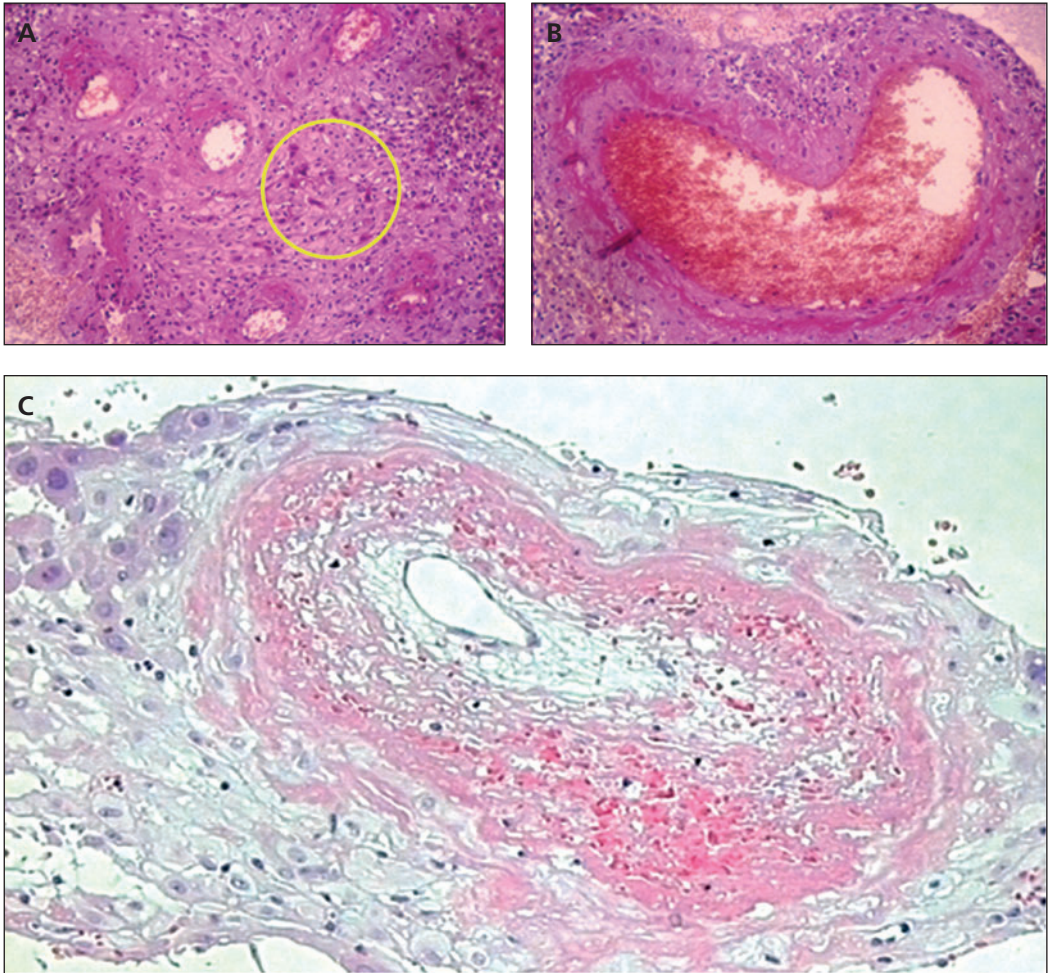
## Dall'istologia alla clinica: lesioni vascolari

Lesioni del circolo vascolare materno utero-placentare

- *Arteriopatia deciduale: trombosi delle arterie spiraliformi e aterosi acuta*

L'impianto superficiale della placenta (ISP) è alla base dell'arteriopatia deciduale, nelle sue manifestazioni di «trombosi delle arterie spirali» e di «aterosi acuta». Nell'impianto superficiale

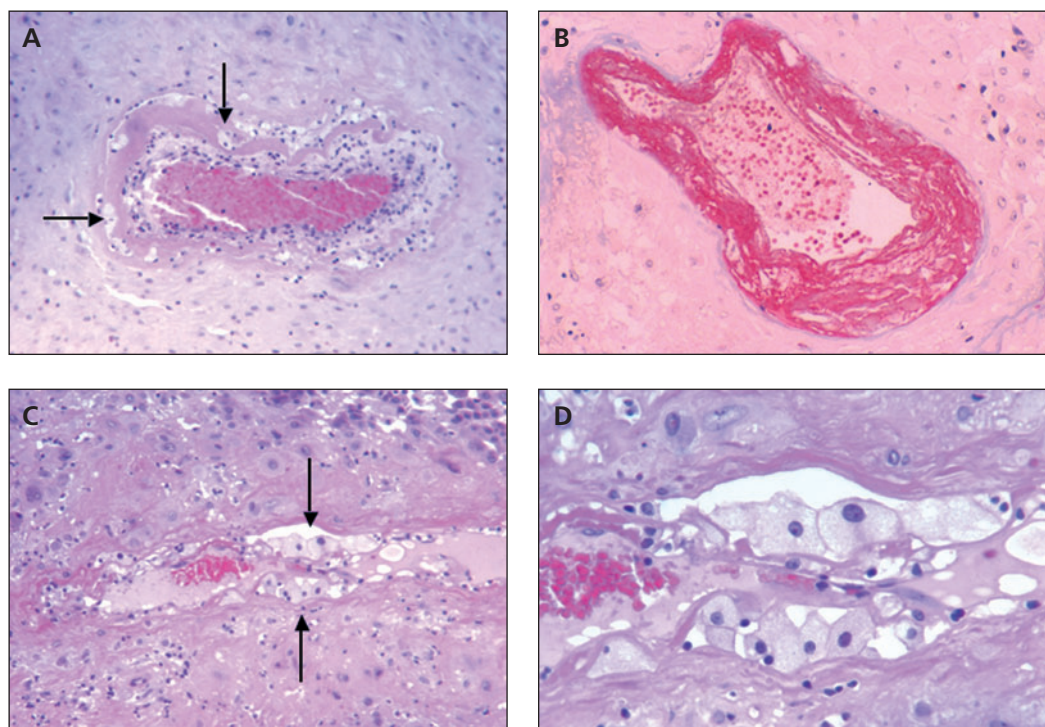




**Figura 4.9. Difettivo adattamento alla gravidanza delle arterie spiraliformi, indicativo di impianto superficiale della placenta**

La mancata differenziazione delle arterie spiraliformi in arterie-uteroplacentari, in corrispondenza della sede di impianto placentare, può avere diversi gradi di gravità. Talora una o più arterie possono rimanere quasi totalmente non modificate (fotogramma A); il rilievo di cellule del trofoblasto intermedio (cellule più grosse e scure all'interno del cerchio giallo) localizza il frammento deciduale in esame come proveniente dalla sede di impianto placentare. In altri casi (fotogrammi B e C) i vasi risultano solo parzialmente modificati, con vari gradi di ampiezza del lume e di permanenza della componente intimale, connettivale e muscolare (E-E; A-B  $\times 40$ ; C  $\times 250$ ).

le della placenta il processo di modificazione delle arterie uterine spiraliformi in arterie utero-placentari (modificazione che avviene in corrispondenza della sede di impianto placentare e coinvolge 60-70 arterie materne) fallisce parzialmente (figura 4.9), con persistenza di cellule muscolari lisce e di fibre elastiche nella parete vascolare. Le arterie rimangono quindi più strette e più rigide del dovuto e la placenta risulta ipoperfusa. L'impianto superficiale della placenta è anche caratterizzato da una difettiva infiltrazione della decidua materna da parte del



**Figura 4.10. Aterosi acuta delle arterie utero-placentari**

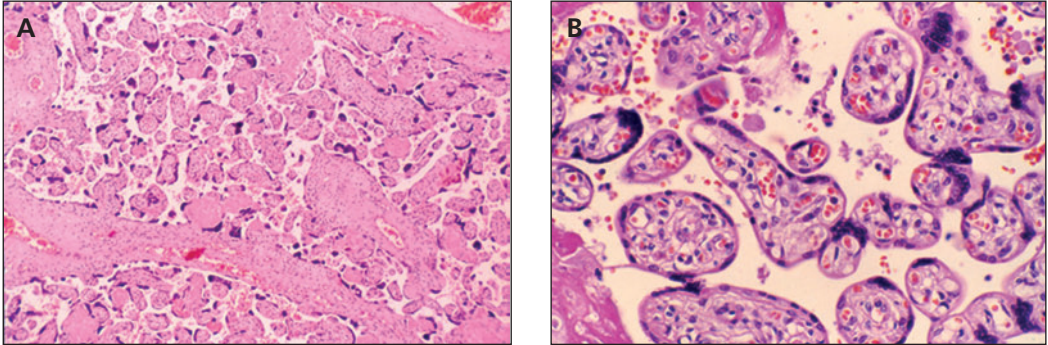
A. Pattern diagnostico dell'aterosi acuta: necrosi della parete arteriosa, infiltrato flogistico della stessa e presenza nel suo contesto di macrofagi con citoplasma schiumoso (freccie) (E-E;  $\times 40$ ).

B. Pattern diagnostico, pur in assenza di infiltrato infiammatorio (E-E;  $\times 40$ ).

C-D. Particolari a maggiore ingrandimento delle lesioni indicative di aterosi acuta, con particolare riferimento all'aspetto dei macrofagi (freccie) (E-E;  $\times 100$  e  $\times 250$ ).

trofoblasto intermedio. L'ISP può complicarsi in due modi. Le anomale caratteristiche anatomiche dei vasi arteriosi uterini producono alterazioni pressorie endovascolari e modificano le caratteristiche dinamiche del flusso ematico, favorendo l'insorgenza di un danno endoteliale con conseguente trombosi del vaso stesso. In questa condizione il flusso di sangue portato da quell'arteria al cotiledone placentare corrispondente si arresterà, con conseguente infarto placentare. La difettiva invasione deciduale da parte del trofoblasto intermedio altera la complessa e delicata omeostasi immunologico-ormonale-coagulatoria materno-fetale in corrispondenza dell'interfaccia deciduo-placentare. Questo può produrre la comparsa di aterosi acuta a carico delle arterie materne (figura 4.10), un processo di vasculite necrotizzante rilevabile a carico delle arterie spiraliformi/utero-placentari sia nella sede di impianto placentare che nella decidua subcorionica adesa alle membrane amniocoriali libere. La vasculite necrotizzante può generare la trombosi occlusiva del vaso stesso, come la sua rottura, con conseguente emorragia retroplacentare.

Poiché dopo il parto rimangono adese alla placenta solo minime parti delle arterie spirali, la diagnosi di queste alterazioni placentari non è agevole e, probabilmente, la loro incidenza è sottostimata.



**Figura 4.11. Modificazioni villari di Tenney-Parker**

Queste modificazioni indicative, seppure non specifiche, di ipossia cronica placentare, sono caratterizzate da incremento dei nodi sinciziali, aggregati di nuclei del sinciziotrofoblasto, raggruppati in piccole aree lungo la periferia del villo. Questi nodi sinciziali sono ben visibili anche a piccolo ingrandimento (fotogramma A) ma devono essere abbondanti nelle diverse sedi di prelievo placentare, per non cadere in «eccessi diagnostici». Le modificazioni villari di tipo ipossico sono completate da ispessimento delle membrane vasculosinciziali e iperplasia del citotrofoblasto (fotogramma B) (E-E;  $\times 40$  e  $\times 100$ ).

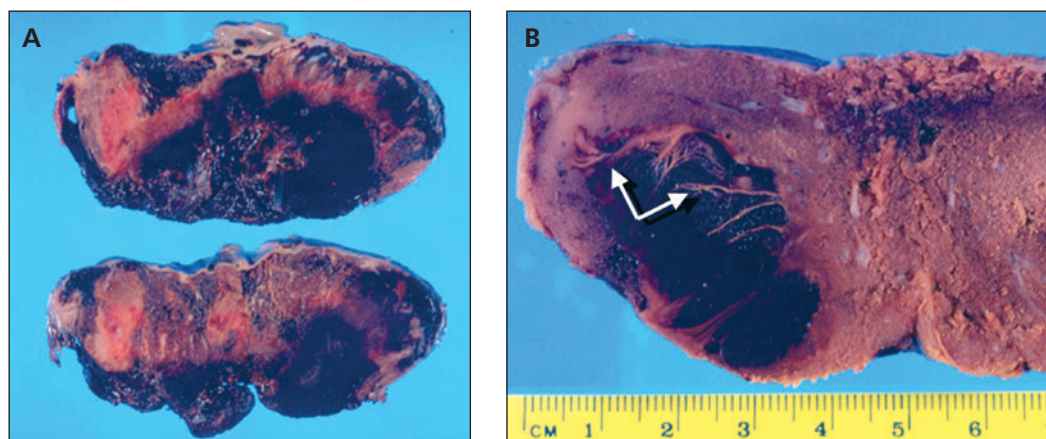
In circa la metà delle placente di donne con pre-eclampsia è riscontrabile un'arteriopatia deciduale. È necessario però ricordare che l'aterosi acuta non si associa a tutti i casi di pre-eclampsia e che non tutte le placente con aterosi acuta si associano all'ipertensione arteriosa materna.

Questo quadro placentare è rilevabile in placente di donne con lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, anticorpi antifosfolipidi, ipertensione in gravidanza e in gravidanze complicate da iposviluppo fetale.

- *Infarto placentare*

Necrosi ischemica dei villi coriali (normalmente coinvolgente un intero cotiledone) da arresto dell'apporto ematico materno al cotiledone. Conseguenza alla trombosi occludente dell'arteria uteroplacentare tributaria del cotiledone lesa. L'infarto placentare evolve morfologicamente nel tempo, come accade a quello miocardico, e sulla base delle caratteristiche macroscopiche e istologiche è possibile datarlo. È importante verificare se l'infarto placentare è singolo o multiplo, quantizzando, anche grossolanamente, la quota di parenchima sottratto agli scambi materno-fetali. Il significato clinico dell'infarto placentare va valutato anche in base alla sua associazione con le alterazioni villari di tipo ipossico (Tenney-Parker changes; figura 4.11). Poiché la placenta è «nutrita» da una sessantina di arterie materne, appare evidente che l'occlusione occasionale di una o due di queste (con relativo infarto del/dei cotiledoni corrispondenti) avrà un valore inconsistente nell'eziopatogenesi di una morte fetale intrauterina, calcolando la grande massa di parenchima placentare funzionante residuo. Al contrario, se l'infarto (anche molto piccolo) si manifesta nel contesto di segni istologici di ipoperfusione cronica placentare, il suo significato patogenetico nel decesso del feto sarà ben diverso (manifestazione della fase di scompenso di una situazione cronicamente patologica). L'infarto placentare, derivando dalla trombosi occludente di un'arteria terminale uterina, può essere espressione di differenti patologie, tra cui trombofilia materna, malattia autoimmune materna, arteriopatia deciduale, infiammazioni deciduali.

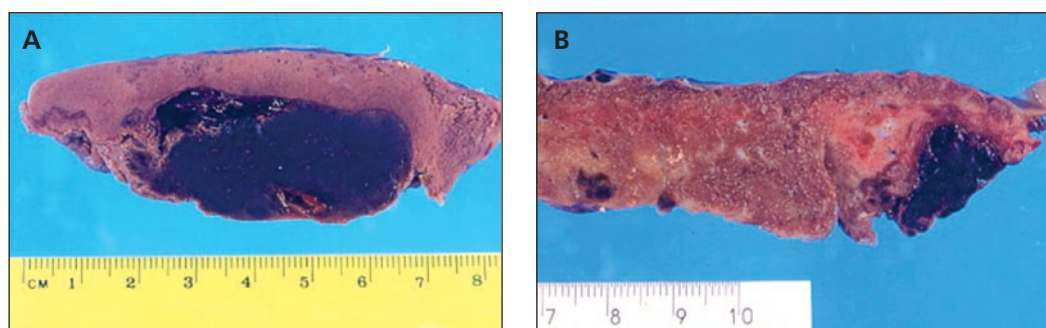




**Figura 4.12. Lesioni emorragiche retroplacentari**

A. Abruptio placentae. Il parenchima placentare, rossastro, appare schiacciato tra un enorme ematoma adeso al piatto materno della placenta e altro sangue coagulato in sede subcoriale.

B. Ematoma retroplacentare marginale, in corso di iniziale organizzazione (stratificazione laminare con tralci di fibrina, alcuni indicati dalle frecce).

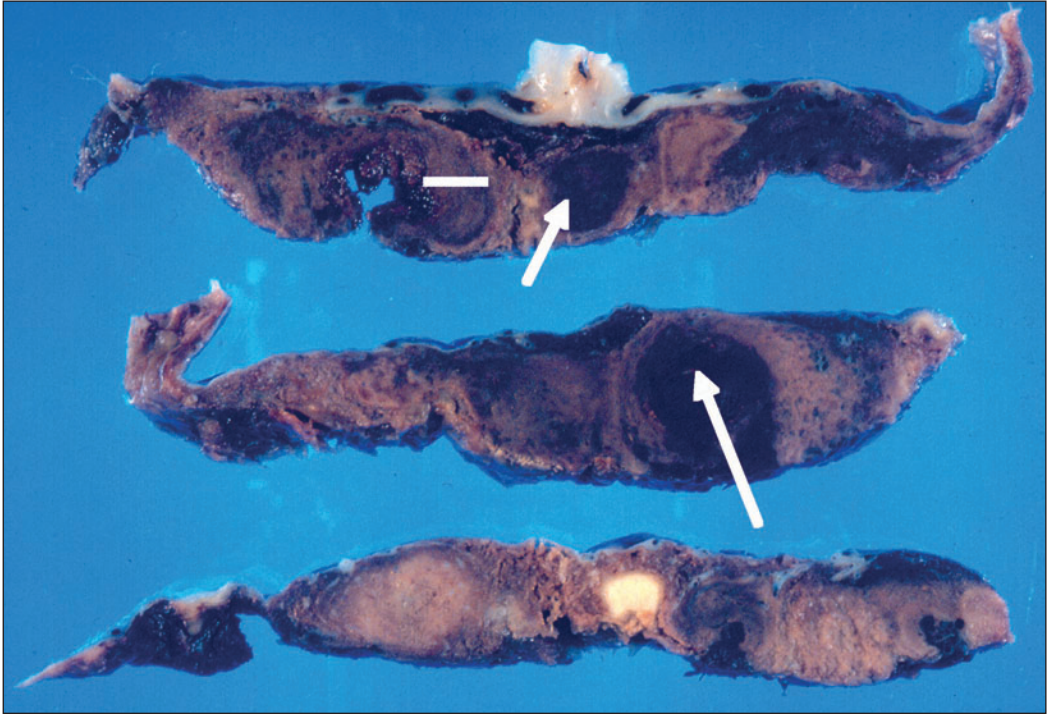


**Figura 4.13**

A. Distacco intempestivo di placenta, di tipo centrale. Questa condizione non si associa a perdite ematiche dai genitali materni, poiché tutto il bordo della placenta rimane accollato all'utero.

B. Distacco intempestivo di placenta, di tipo marginale. Questa condizione è caratterizzata da perdite ematiche materne dai genitali.

Le ripercussioni cliniche dell'infarto placentare dipendono dalle dimensioni e dalla sede. Singoli piccoli infarti (inferiori a 3 cm di massima estensione lineare) si trovano in un quarto delle placente di gravidanze non complicate; un piccolo infarto vicino al margine placentare non è clinicamente significativo, grazie alla sovrapposizione delle aree di irradiazione delle singole arterie. Un infarto di dimensioni superiori a 3 cm o multipli infarti indicano probabilmente una significativa riduzione della perfusione placentare. Il loro effetto dipende dall'estensione delle alterazioni istologiche di tipo ipossico, a carico dei villi residui. Infarti che coinvolgono più del 50% della placenta causano un'insufficienza placentare che può portare a ipossia fetale e morte fetale intrauterina, soprattutto se la placenta è piccola per l'età gestazionale.

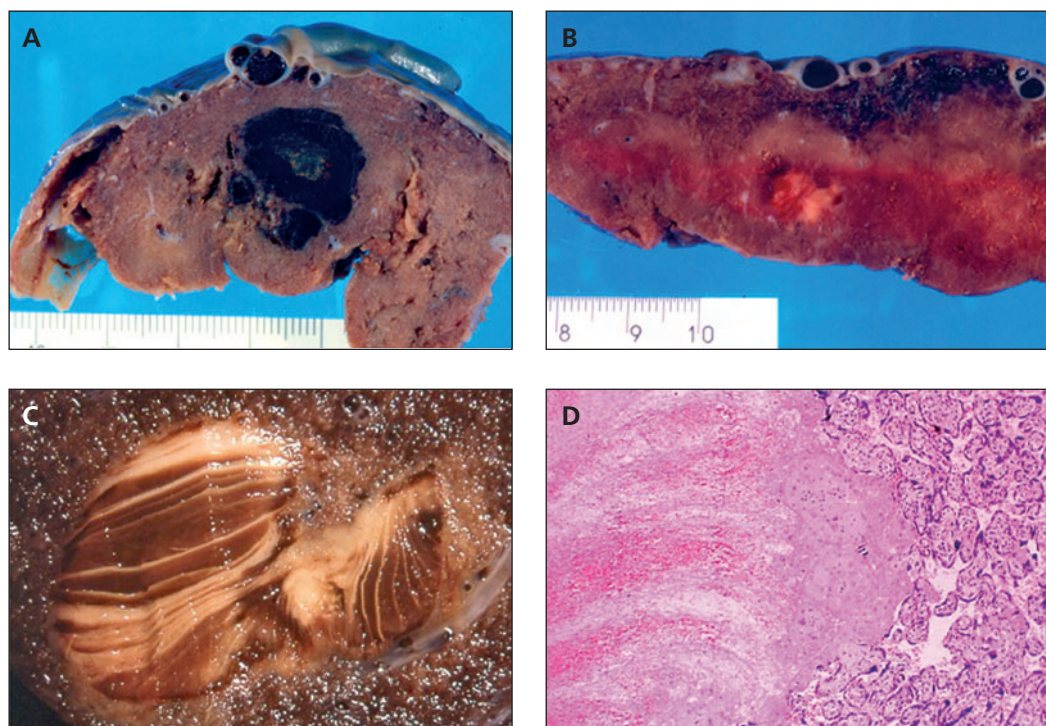


**Figura 4.14. Ematomi retroplacentari che penetrano nel parenchima placentare, mimando ematomi intervillari**

Talora il sangue materno può farsi strada nel parenchima placentare dando origine ad aspetti macroscopici ingannevoli (freccie). Solo l'associazione di una attenta valutazione macroscopica e di una accurata indagine istologica permette di differenziare tra due lesioni di significato profondamente diverso tra loro. Difatti l'ematoma retroplacentare deriva da un danno vascolare materno, mentre il più delle volte l'ematoma intervillare è l'espressione della rottura di uno o più villi coriali con conseguente emorragia feto-materna. Gli ematomi la cui insorgenza non è rapidamente seguita dal parto sono circondati da parenchima infartuato, disposto a corona intorno al loro perimetro. La barra bianca indica lo spessore dell'area di parenchima infartuato, circostante un ematoma retroplacentare «infiltrante» il parenchima (ematoma rimosso durante la macrodissezione dell'organo).

- *Ematoma retroplacentare, ematoma marginale e abruptio placentae*

L'ematoma retroplacentare è un coagulo, recente o organizzato, situato nella decidua, tra il piatto placentare e la parete muscolare dell'utero (figura 4.12). Deriva dalla rottura di una o più arterie utero-placentari (o spiraliformi mal modificate). L'aterosi acuta può causare la rottura di queste arterie. Sulla base della posizione dell'ematoma (centrale o marginale), varia la sintomatologia clinica della lesione (il solo distacco emorragico marginale della placenta si associa a perdite ematiche dai genitali esterni della gravida; figura 4.13). Se il tempo intercorso tra l'insorgere dell'ematoma e il parto non è breve, i villi sovrastanti l'area emorragica vanno incontro a infarto. Talora l'emorragia dal piatto deciduale può farsi strada all'interno del parenchima placentare (figura 4.14), mimando un ematoma intervillare. L'emorragia del piatto deciduale che infila il parenchima placentare molto spesso è circondata da una corona di villi infartuati.



**Figura 4.15. Ematoma intervillare**

A-B-C. Aspetti macroscopici di ematomi intervillari in differenti stadi di organizzazione. Si noti la progressiva laminazione della fibrina e il viraggio nel colore della lesione, dal nero al bianco screziato.

D. Aspetto istologico della lesione. Il marker morfologico più importante per differenziare questa lesione da raccolte di sangue materno intrappolato nello spazio intervillare è rappresentato dall'assenza di villi coriali nel contesto della raccolta ematica. L'emorragia spinge i villi alla sua periferia, dando un passaggio netto tra sangue e parenchima (E-E;  $\times 40$ ).

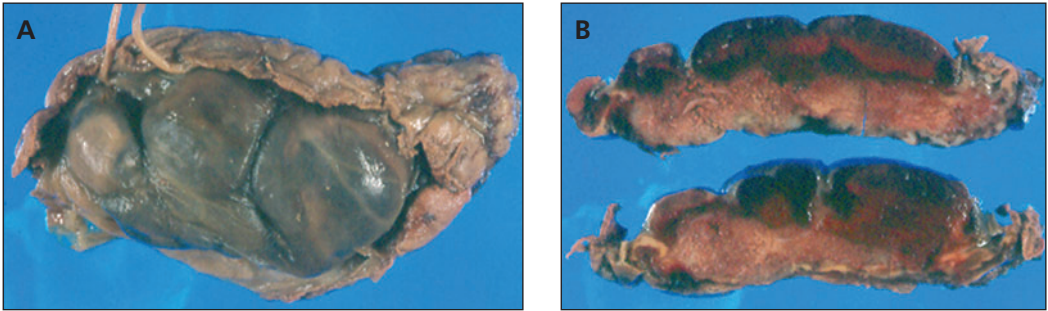
Quando il distacco emorragico coinvolge due terzi o più del disco placentare si parla di «abruptio placentae», una condizione drammatica per la sua gravità che spesso esita nel decesso del feto. Nel giro di pochi minuti la madre manifesta dolore intenso, sanguinamento e progressiva distensione uterina. Al taglio cesareo la placenta risulta scollata dalla parete uterina e fluttuante in cavità. Quest'ultima è occupata da abbondanti coaguli ematici.

Fattori predisponenti per il distacco di placenta sono la pre-eclampsia, l'ipertensione essenziale, l'aterosi acuta, il fumo, i pregressi distacchi placentari, la corionamniosite, la trombofilia e i traumi addominali.

- *Ematoma intraplacentare (ematoma intervillare; trombi intervillari) ed ematoma sottocoriale massivo*

La patogenesi di queste raccolte ematiche nello spazio intervillare o al di sotto del piatto coriale è uno degli argomenti attualmente più controversi. La loro caratteristica saliente è la dislocazione dei villi coriali alla loro periferia (figura 4.15). Il sangue presente «tra i villi» e non dislocante gli stessi, anche se con iniziale organizzazione lamellare della fibrina contenuta, è





**Figura 4.16. Ematoma sottocoriale massivo (mola di Breus)**

Aspetto mammellonato del piatto fetale placentare (fotogramma A) e aspetto sul piano di taglio della lesione (fotogramma B). Il parenchima placentare, rossastro, appare compresso verso il basso dall'imponente ematoma.

solo sangue «intrappolato» nello spazio intervillare e non un ematoma. Queste lesioni possono essere l'espressione di una condizione trombofilica materna (costituiti da sangue materno coagulato; vera e propria «trombosi intervillare») o, al contrario, derivare dalla rottura di uno o più villi, con conseguente emorragia feto-materna (commistione di sangue fetale e materno; ematoma intervillare).

L'ematoma recente è rosso scuro, poi diventa marrone, grigio e bianco per degradazione dell'emoglobina e progressiva organizzazione della fibrina.

Piccoli ematomi placentari sono comuni e si verificano nel 36-48% delle placente, rappresentando per lo più gli esiti traumatici (sui villi coriali) della trazione sulla placenta, eseguita tramite il funicolo, durante la fase di secondamento.

L'ematoma sottocoriale massivo (cosiddetta «mola di Breus»; figura 4.16) è una raccolta ematica massiva sotto il piatto coriale della placenta che può recidere i villi staminali maggiori, provocando una condizione clinica sul feto paragonabile a quella dell'abruptio placentae.

L'ematoma dello spazio intervillare è generalmente innocuo se è singolo e piccolo. Quando gli ematomi sono numerosi si associano a significativa emorragia feto-materna con conseguente anemia fetale, danno d'organo fetale, idrope e morte intrauterina.

Il test di Kleihauer può permettere la diagnosi clinica di trasfusione feto-materna.

Ematomi sottocoriali massivi producono una drammatica riduzione della funzione placentare, comportando aborto nel I trimestre e morte fetale in utero nel II e III trimestre.

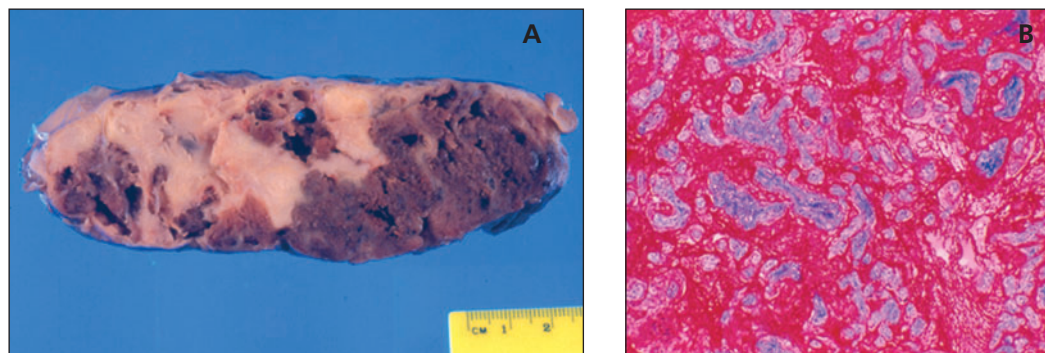
Circolazione materna: alterazioni non vascolari

- *Massivo deposito perivillare di fibrinoide e maternal floor infarct*

Ammassi di materiale amorfo, prevalentemente costituito da fibrinoide, che circondano gruppi di villi, occludendo lo spazio intervillare materno. Nelle lesioni di vecchia data i villi coinvolti risultano fibrosi con scomparsa della componente vascolare fetale (figura 4.17).

Il termine «maternal floor infarct» non indica una lesione ischemica placentare ma un'area di massivo deposito perivillare di fibrinoide coinvolgente estesamente il piatto basale placentare e associata a flogosi di tipo cronico in corrispondenza dell'interfaccia materno-fetale.

Piccoli depositi di fibrina sono generalmente innocui. Accumuli centrali e coinvolgenti circa un quarto della massa placentare possono essere associati a iposviluppo e a morte fetale



**Figura 4.17. Massivi depositi di fibrinoide perivillare**

A. Aspetto macroscopico della lesione. Le aree biancastre, dure al tatto, mimano quelle di vecchi infarti placentari. B. Aspetto istologico. In blu appare colorato lo stroma dei villi coriali coinvolti, in avanzato stato di fibrosi ipo/avascolare. Il materiale fibrinoide, colorato di rosso, occupa, obliterandolo completamente, lo spazio vascolare materno intraplacentare (spazio intervillare). L'abbondanza del materiale fibrinoide ed il mancato collasso dello spazio intervillare (i villi rimangono ben distanziati tra loro) sono due dei criteri principali per differenziare questa lesione dall'infarto placentare di vecchia data (Masson,  $\times 40$ ).

endouterina nel III trimestre. È possibile l'associazione con trombofilia materna. Sono stati segnalati case report di associazione con la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Lesioni del circolo vascolare fetale della placenta

- *Trombi dei vasi staminali fetali e vasculopatia trombotica fetale*

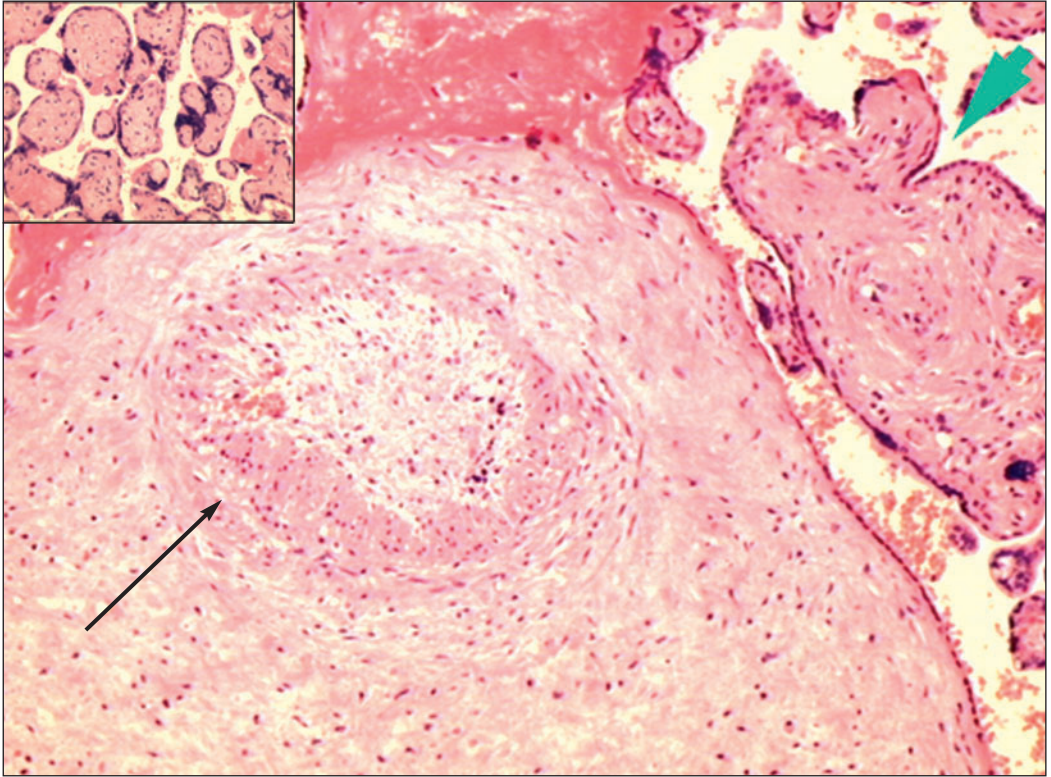
Questa patologia è caratterizzata dalla presenza di occlusione vascolare o trombi murali nei grandi vasi del piatto coriale o nei vasi staminali, con modificazione regressiva dei vasi distali alla sede di occlusione e fibrosi avascolare dei villi che li contenevano.

L'evidenza di focolai multipli di infarto villare da occlusione della rete vascolare fetale della placenta (figura 4.18), associati a focolai multipli di trombosi/ostruzione delle arterie staminali in differenti stadi evolutivi, in assenza di segni di flogosi placentare (in particolare villo-intervillite attiva), risulta indicativa di vasculopatia trombotica fetale (VTF). Questa patologia può produrre danno multiorgano al feto o manifestarsi nel periodo di vita extrauterina, causando ampie e gravi necrosi ischemiche poliviscerali. Grande attenzione va posta nel differenziare il quadro della VTF dalle modificazioni involutive postmortalì a cui va incontro la placenta del feto morto ritenuto in utero (figura 4.19).

È associata a uno stato di ipercoagulabilità, ma non tutte le madri testate presentano coagulopatie identificabili. In questo caso il danno genetico potrebbe essere ignoto o trasmesso dal padre o insorto de novo nel feto.

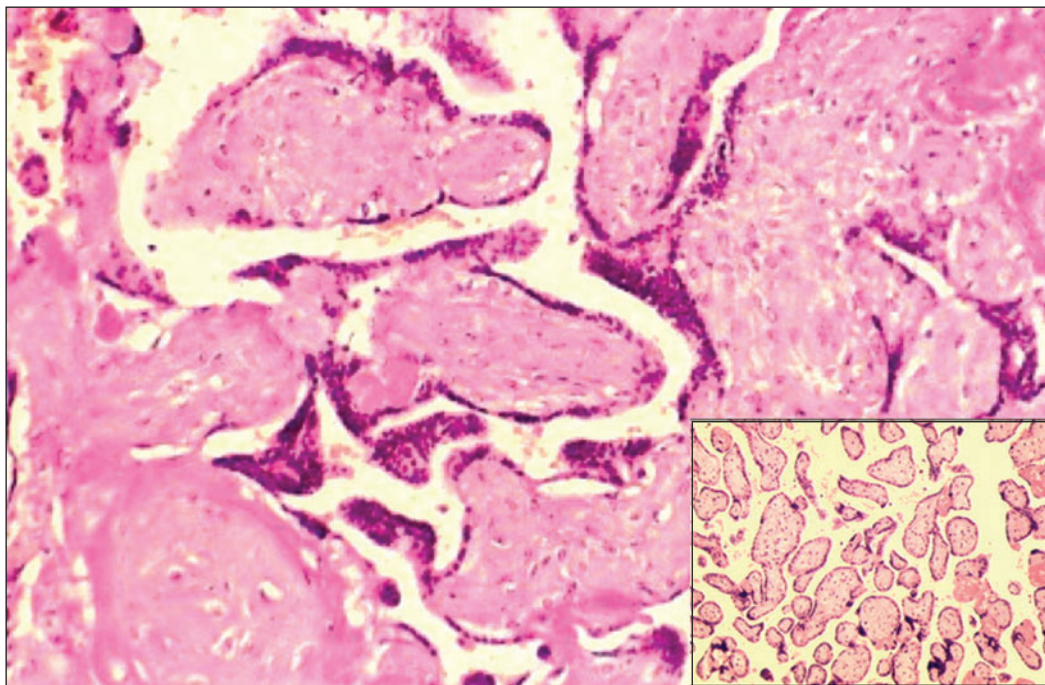
La VTF è riscontrata nel 4,5% delle placente oltre il termine e nel 10% delle placente di donne con diabete mellito. Quando coinvolge il 40-60% della placenta può portare a morte fetale intrauterina; interessamenti minori possono produrre iposviluppo fetale, infarto cerebrale fetale, trombosi dei vasi renali, infarto miocardio, lesioni trombotiche multiviscerali, necrosi ischemica di segmenti di arti.





**Figura 4.18. Vasculopatia trombotica fetale con infarto villare da ostruzione della rete vascolare fetale**

La freccia indica un grande vaso staminale occluso da trombo organizzato. I villi distali tributari (nell'inserto dell'immagine) sono infartuati conseguentemente all'arresto al loro interno del flusso ematico fetale: risultano fibrosi e avascolarizzati ma con permanenza di sinciziotrofoblasto vitale sul loro contorno, perché irrorato dal sangue materno. La punta di freccia indica un altro villo staminale non coinvolto da trombosi vascolari a carico della rete fetale. Questa irregolarità nella distribuzione della lesione è un criterio fondamentale per distinguere la vera VTF dalle lesioni involutive del parenchima placentare, di tipo postmortale (E-E;  $\times 40$  e  $\times 250$ ).



**Figura 4.19. Alterazioni involutive postmortali del parenchima placentare**

I fotogrammi mostrano le modificazioni fibrotiche dello stroma villare con oblitterazione e scomparsa dei vasi ematici, conseguente alla morte fetale con ritenzione intrauterina prolungata del prodotto del concepimento. Questa condizione coinvolge estesamente la placenta che mostra livelli di involuzione omogenei, differenziandosi in ciò dall'infarto villare, condizione tipicamente a distribuzione disomogenea (E-E;  $\times 250$  e  $\times 40$ ).

---

**Dalla clinica all'istologia**


---

Di seguito vengono elencati i pattern anatomico-patologici più frequentemente attesi in presenza di specifici quadri clinici. Per porre il sospetto di patologia non è necessario che tutte le singole lesioni elencate siano copresenti, anche se, naturalmente, la loro contemporanea evidenza rafforza l'ipotesi.

---

Patologie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Massivo deposito perivillare di fibrina</li> <li>• Villiti croniche</li> </ul>
Pre-eclampsia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Corangioma</li> <li>• Corangiomatosi diffusa multifocale</li> <li>• Deciduite cronica periarteriolare</li> <li>• Ematoma retroplacentare-abruptio</li> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Villite cronica</li> </ul>
Diabete	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare</li> <li>• Corangiosi villare (ipercapillarizzazione)</li> <li>• Trombi dei vasi staminali fetali</li> <li>• Corionamniosite cronica</li> </ul>
Iposviluppo fetale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoplasi dei villi distali con iposviluppo placentare</li> <li>• Arteriopatia deciduale (aterosi acuta)</li> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Villite cronica a eziologia ignota</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali</li> <li>• Intervillosite cronica istiocitaria</li> <li>• Corangiomatosi</li> <li>• Corangioma di medie dimensioni</li> <li>• Endovasculite emorragica</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali placentari - vasculopatia trombotica fetale</li> <li>• Vasculosi fibrinosa</li> <li>• Deciduite cronica</li> <li>• Deciduite cronica periarteriolare</li> <li>• Corionamniosite subacuta</li> <li>• Corionamniosite cronica</li> </ul>
Morte fetale endouterina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto placentare, esteso</li> <li>• Infarto placentare associato a diffuse alterazioni villari di tipo ipossico</li> <li>• Ematoma retroplacentare</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Immaturità dei villi distali con ipercrescita placentare</li> <li>• Endovasculite emorragica</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali - vasculopatia trombotica fetale</li> <li>• Intervillosite cronica</li> <li>• Corangioma di grosse dimensioni</li> </ul>
Trombofilia materna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarti placentari</li> <li>• Massivi depositi perivillari di fibrina</li> <li>• Ematoma retroplacentare - abruptio placentae</li> <li>• Trombosi dei vasi staminali fetali - vasculopatia trombotica fetale</li> </ul>
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candida: corionamniosite acuta con funisite periferica</li> <li>• Listeria: intervillosite acuta con ascessi intervillari</li> <li>• Escherichia coli: villite acuta</li> <li>• Streptococco gruppo B: villite acuta</li> <li>• Gruppo TORCH: placentite cronica</li> <li>• Parvovirus B19: infezioni placentari senza infiammazione; edema e immaturità villare</li> <li>• HIV: infezioni placentari senza infiammazione</li> <li>• Epatiti: infezioni placentari senza infiammazione</li> </ul> <hr/>

## BIBLIOGRAFIA

- Gilbert-Barness E. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Second Edition. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007.
- Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of fetal and perinatal pathology. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991.
- Breeze AC, Gallagher FA, Lomas DJ, Smith GC, Lees CC; for the Cambridge Post-Mortem MRI Study Group. Postmortem fetal organ volumetry using magnetic resonance imaging and comparison to organ weights at conventional autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 31: 187-93.
- Breeze AC, Jessop FA, Whitehead AL, Set PA, Berman L, Hackett GA, Lees CC; for the Cambridge Post-Mortem MRI Study Group. Feasibility of percutaneous organ biopsy as part of a minimally invasive perinatal autopsy. *Virchows Arch* 2008; 452: 201-7.
- Antonsson P, Sundberg A, Kublickas M, Pilo C, Ghazi S, Westgren M, Papadogiannakis N. Correlation between ultrasound and autopsy findings after 2(nd) trimester terminations of pregnancy. *J Perinat Med* 2008; 36: 59-69.
- Cohen MC, Paley MN, Griffiths PD, Whitby EH. Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal postmortem. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11: 1-9.
- Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113-7.
- Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969; 74: 901-10.
- Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007; 91: 311-7.
- Somaschini M, Nogee LM, Sassi I, Danhaive O, Presi S, Boldrini R, Montrasio C, Ferrari M, Wert SE, Carrera P. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. *J Pediatr* 2007; 150: 649-53.
- Toti P, De Felice C, Schürfeld K, Stumpo M, Bartolommei S, Lombardi A, Petraglia E, Buonocore G. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in the ischemic neonatal human brain. An autopsy study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2001; 33: 245-9.
- Tomimoto H, Shibata M, Ihara M, Akiguchi I, Ohtani R, Budka H. A comparative study on the expression of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase during cerebral ischemia in humans. *Acta Neuropathol* 2002; 104: 601-7.
- Baiden-Amisshah K, Joashi U, Blumberg R, Mehmet H, Edwards AD, Cox PM. Expression of amyloid precursor protein (beta-APP) in the neonatal brain following hypoxic ischaemic injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 346-52.
- Blumbergs PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma* 1995; 12: 565-72.
- Kaur B, Ritty GN, Timperley WR. The possible role of hypoxia in the formation of axonal bulbs. *J Clin Pathol* 1999; 52: 203-9.
- Oehmichen M, Meissner C, Schmidt V, Pedal I, Koenig HG, Saternus KS. Axonal injury – a diagnostic tool in forensic neuropathology? A review. *Forensic Sci Int* 1998; 95: 67-83.
- Oehmichen M et al. Forensic neuropathology and neurology. Berlin: Springer-Verlag 2006.
- Ikematsu K, Tsuda R, Kondo H, Ozawa K, Ogawa S, Nakasono I. The expression of '150-kDa oxygen regulated protein (ORP-150)' in human brain and its relationship with duration time until death. *Leg Med (Tokyo)* 2004; 6: 97-101.
- Kitano H, Nishimura H, Tachibana H, Yoshikawa H, Matsuyama T. ORP150 ameliorates ischemia/reperfusion injury from middle cerebral artery occlusion in mouse brain. *Brain Res* 2004; 1015: 122-8.
- Kitao Y, Ozawa K, Miyazaki M, Tamatani M, Kobayashi T, Yanagi H, Okabe M, Ikawa M, Yamashita T, Stern DM, Hori O, Ogawa S. Expression of the endoplasmic reticulum molecular chaperone (ORP150) rescues hippocampal neurons from glutamate toxicity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1439-50.
- Bossenmeyer-Pouricé C, Lièvre V, Grojean S, Koziel V, Pillo T, Daval JL. Sequential expression patterns of apoptosis- and cell cycle-related proteins in neuronal response to severe or mild transient hypoxia. *Neuroscience* 2002; 114: 869-82.
- Daval JL, Vert P. Apoptosis and neurogenesis after transient hypoxia in the developing rat brain. *Semin Perinatol* 2004; 28: 257-63.
- Gilbert-Barness E, Debich-Spicer DE. Handbook of pediatric autopsy pathology. Totowa, New Jersey: Humana Press 2005.
- Beckwith JB. Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: Bergman AB, Beckwith JB, Ray CG. Proceedings of the Second International Conference on the cause of Sudden Infant Death in infants. Seattle: University of Washington Press 1970.
- Willinger M et al. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 677-84.
- Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
- Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2007; 18: 1-6.
- American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Placental

- pathology. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 3, 2004.
- 29.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the human placenta. Fifth Edition. New York: Springer Verlag, 2006.
- 30.** Fox H, Sebire NJ. Pathology of the placenta. Third Edition. Amsterdam: Saunders Elsevier, 2007.
- 31.** Boyd JD, Hamilton WJ. The human placenta. Cambridge: Heffer & Sons, 1970.
- 32.** Ramsey EM. The placenta. Human and animal. New York: Praeger, 1982.
- 33.** Torpin R. The human placenta. Springfield: Thomas, 1969.
- 34.** Bulfamante G, Avagliano L. Anatomia normale e patologica della placenta umana. In: Di Renzo GC. Ginecologia e ostetricia. Seconda edizione. Roma: Verduci Editore, 2008.



