

I QUADRI PATOLOGICI PLACENTARI E CEREBRALI NEL DANNO NEUROLOGICO FETO-NEONATALE. ASPETTI ANATOMO-CLINICI

Gaetano Bulfamante, Maria Cristina Ghioni, Lucia Vallieri,
Cornelia Ileana Paulon

Unità Operativa di Anatomia Patologica, D.M.C.O., Università degli Studi di Milano

Indirizzo per corrispondenza: Gaetano Bulfamante
U.O. di Anatomia Patologica Dipartimento di Medicina Chirurgia
e Odontoiatria Università degli Studi di Milano
Polo Universitario Ospedale San Paolo
Via A. di Rudini, 8 - 20142 Milano
tel: +39 335 8370819; fax: +39 02 50323168; e-mail: gaetano.bulfamante@unimi.it

ABSTRACT

Central nervous system (CNS), both during gestation and at delivery, is susceptible for a large spectrum of acquired lesions with various etiopathogenic mechanisms. Some pathologies of the placenta, of its implantation site and of the umbilical cord may be involved in the development of feto-neonatal neurologic damage. However, the role of these organs still remains unclear, because of the lack of definitive data about the etiopathogenesis and the clinical implications of these lesions.

A systematic evaluation of the placenta in the case of feto-neonatal neurologic damage is of critical importance for assessing if the development was acute or chronic, if the lesion was related to anoxia or hypoxia during labour or caused by labour and finally, but rarely feasible, if an intervention on the mother or the fetus may have prevented the onset of the damage.

Recent data showed that the so named "perinatal asphyxia" may be related to a large number of conditions, such as sepsis, bacterial meningitis, viral and metabolic encephalopathies, anaesthesia, neuro-muscular diseases. Furthermore, different inflammatory conditions (chorioamnionitis without contamination of the amniotic fluid, endoamniotic infections, autoimmunologic vasculitis) may lead to severe CNS damages, so as benign neoplastic lesions (chorioangioma) or placental developmental alterations.

In this manuscript we analyzed the main CNS and vascular placental lesions, in the attempt to provide more informations for the anatomico-clinical knowledge of the feto-neonatal neurologic pathology.

Key words: *placenta, perinatal cerebral damage, central nervous system, fetal vascular system*

RIASSUNTO

Il sistema nervoso centrale (SNC), durante la vita intrauterina, nel corso del travaglio/parto o nel periodo neonatale, può incorrere in numerose lesioni acquisite che riconoscono molteplici eziopatogenesi. Alcune patologie della placenta, della sede di impianto placentare e del cordone ombelicale possono essere coinvolte nella determinazione del danno neurologico feto-neonatale.

La comprensione del ruolo svolto dalla placenta e dai suoi annessi nei singoli casi di danno neurologico feto-neonatale non è sempre agevole, poiché ancora oggi le lesioni placentari non sono definite in modo univoco e non sempre è chiara la loro eziopatogenesi ed il loro significato clinico.

Tuttavia, l'attenta indagine della placenta e lo studio delle relazioni tra le sue patologie e le caratteristiche anatomiche e cliniche del danno neurologico appaiono essere tra gli elementi di maggiore significato per definire se la patologia del SNC derivi da una condizione acuta o cronica, da uno stato di anossia/ipossia insorta durante e/o a causa del travaglio di parto e se questo danno si sarebbe potuto evitare curando la madre o il feto.

I più recenti dati scientifici indicano, invece, che la clinica della cosiddetta "asfissia perinatale" non è specifica ma può essere mimata da diverse condizioni, come sepsi o meningite batterica, encefaliti virali, malformazioni congenite del SNC, anestesia o analgesia, encefalopatia metabolica, malattie neuromuscolari, traumi connatali. Inoltre, benché l'esatto spettro dell'eziopatogenesi delle lesioni ischemiche ed emorragiche dell'encefalo e del midollo spinale risulti ancora incompleto, appare sempre più evidente che diverse condizioni flogistiche (chorioamnioniti senza passaggio di agenti infettivi nel liquido amniotico, infezioni endoamniotiche, malattie autoimmuni materne capaci di dare vasculiti nei circoli ematici placentari) possono portare a gravi danni del SNC, al pari di alterazioni neoplastiche benigne (per es. corioangioma) o alterazioni di sviluppo della placenta e dei suoi annessi.

Nei successivi paragrafi si tracceranno alcuni cenni ed alcune considerazioni sulle principali lesioni del SNC e dei sistemi vascolari placentari e sulle loro reciproche correlazioni, confidando che siano di stimolo all'approfondimento di queste tematiche ed alla discussione anatomico-clinica.

Parole chiave: *placenta; danno cerebrale perinatale; sistema nervoso centrale; sistema vascolare fetale*

INTRODUZIONE

Il sistema nervoso centrale (SNC), durante la gestazione, il travaglio di parto o il periodo neonatale, può incorrere in numerose lesioni acquisite conseguenti ad emorragia o ad inadeguato apporto di ossigeno.

Lo spettro di queste lesioni è oggi noto e dettagliatamente descritto, mentre rimangono ancora "coni d'ombra" circa l'eziologia e le ripercussioni cliniche di alcuni di questi quadri patologici. Inoltre, esistono, attualmente, dati incompleti riguardo le reali possibilità di determinarne il momento di insorgenza tramite il loro esame istologico o mediante tecniche di diagnostica per immagini, quali l'ecografia o la risonanza magnetica (RM).

Il chiarimento di questi "coni d'ombra" non appare di importanza marginale, poiché molti decessi spontanei intrauterini (perinatali o connatali/peripartum) o neonatali sono caratterizzati da lesioni emorragiche e/o ipossico/ischemiche del SNC, lesioni che possono anche essere alla base di paralisi cerebrali neonatali.

Lo spettro delle conseguenze di queste lesioni abbraccia una gran parte delle problematiche legate alla perdita spontanea di gravidanza, soprattutto in fase tardiva, e delle cause di contenzioso medico-legale in ambito ostetrico. Si impone, dunque, un impegno diagnostico e scientifico multidisciplinare di grande portata e rigore, teso a definire con sempre maggiore precisione l'eziopatogenesi di queste lesioni, il ruolo delle patologie placentari nella loro realizzazione, le loro ricadute sulla salute del feto-neonato e sugli esiti complessivi della gravidanza, i criteri per darne l'insorgenza.

In particolare, bisogna sottolineare con forza l'indispensabile necessità di esaminare sempre la placenta di ogni feto morto spontaneamente in utero o durante il parto e di ogni bambino morto durante i primi 28 giorni di vita postnatale (periodo neonatale), poiché questo organo è uno delle migliori "scatole nere" della gravidanza, interfaccia tra la fisiopatologia materna e quella fetale.

Purtroppo troppo spesso, persino in ambito di contenzioso medico-legale penale, si constatano gravi inadempienze. Molto spesso la placenta del "nato morto" viene gettata invece che inviata all'esame anatomo-patologico al pari di quella del neonato deceduto o vivo, ma con deficit del SNC. Infatti, non è uso comune fare esaminare le placente dei nati vivi o almeno conservarle refrigerate durante la prima settimana di vita postnatale.

La diffusa ignoranza degli anatomopatologi in questo ambito diagnostico non può essere una giustificazione di fronte al troppo evidente disinteresse di una parte del mondo ostetrico-ginecologico per quanto accada al feto dopo il parto e per ogni problematica che esuli dall'evoluzione della gravidanza non complicata. I livelli diagnostici crescono solo grazie all'incremento delle casistiche ed al continuo e franco confronto anatomo-clinico. Senza di questo c'è solo il buio, il danno ai pazienti (il feto-neonato e la madre), ai loro famigliari e al Servizio Sanitario Nazionale.

LE LESIONI EMORRAGICHE ED ISCHEMICHE DEL SNC

I fattori capaci di danneggiare l'encefalo fetale sono numerosi e comprendono l'emorragia, l'ipossia (riduzione dell'ossigeno), l'ischemia (riduzione dell'apporto ematico), l'asfissia (una combinazione di ridotta ossigenazione e perfusione ematica con sovrapposizione di reazioni metaboliche tossiche da acidosi), numerose sostanze tossiche (come fumo di sigaretta, alcool, cocaina, mercurio, farmaci anticonvulsivanti o anticoagulanti, ecc.), malattie metaboliche (come

Sindrome di Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatale, iperbilirubinemia, ipoglicemia, disordini della coagulazione ematica, ecc.), infezioni (infezioni fetali dirette come toxoplasmosi, rosolia, infezione da citomegalovirus, herpes, varicella, HIV od infezioni-infiammazioni materno-fetali intrauterine).

Le lesioni che ne conseguono sono molto varie. Nelle note seguenti verranno esposte le più frequenti nell'ambito della patologia feto-neonatale, ponendo particolare attenzione a quelle emorragiche ed a quelle ipossico-ischemiche.

Lesioni emorragiche intracraniche

Le lesioni emorragiche possono riconoscere diverse eziopatogenesi. Le più frequenti sono l'ipossia e i traumi ma non vanno dimenticate le infezioni, le coagulopatie, le malformazioni vascolari, i tumori del SNC e le cause iatrogene, tra cui l'ossigenazione extra-corporea. Ancora oggi una piccola percentuale di bambini nati a termine (circa il 3-4%) presenta segni di emorragia cerebrale criptogenetica.

La sede anatomica dell'emorragia cerebrale viene influenzata sia dall'età del paziente che dalla causa che la produce. Sulla base del criterio anatomico di localizzazione del punto d'origine della lesione, vengono riconosciute le seguenti entità:

- *Emorragia sub-durale*. Normalmente su base traumatica, in un nato a termine. Alcune errate manovre ostetriche durante il parto vaginale possono essere fatali per l'instaurarsi di questa grave lesione. Conseguono allo strappo di vene superficiali che drenano nei seni durali. Se il paziente sopravvive, il coagulo ematico formatosi nello spazio sub-durale si organizza grazie all'invasione di fibroblasti e capillari. Nel giro di circa 10 giorni residua una membrana brunastra, molto vascolarizzata. Questi vasi ematici neoformati sono delicati e a rischio di rottura anche per lievi traumi, con conseguenti nuove emorragie sub-durali. Durante la prima infanzia è conseguente, quasi senza eccezioni, a trauma ed è una lesione tipica dei traumi non accidentali. Raramente sono stati descritti casi in neonati affetti da emofilia e trombocitopenia.
- *Emorragia sub-aracnoidea*. Nell'encefalo del neonato prematuro è frequente osservare piccole emorragie di questo tipo. Quando primitive, si manifestano come un sottile strato di sangue sopra la superficie cerebrale, spesso localizzato posteriormente al solco silviano o nelle aree dei poli occipitali. Si possono rilevare anche nell'area cerebellare nei neonati che giacciono obbligatoriamente sul dorso. Raramente questo tipo di emorragia è monolaterale ed in questo caso può associarsi ad infarto del parenchima cerebrale sottostante. Le grosse raccolte di sangue nello spazio subaracnoideo della base encefalica sono invece secondarie alla fuoriuscita di sangue da emorragie intraventricolari.
- *Emorragia intraparenchimale (Sub-piale, Corticale, Della sostanza bianca, Cerebellare)*. Nel cervello queste emorragie non sono frequenti e possono essere il risultato di gravi traumi, di infezioni, vasculiti o rotture di malformazioni vascolari. Quando si manifestano in utero devono fare considerare la possibilità di una malattia della coagulazione o di una trombocitopenia alloimmune. Nel cervello, al contrario, queste emorragie sono state osservate nel 5-14% dei neonati prematuri o patologici. La patogenesi della lesione è probabilmente multifattoriale ma può riconoscere come elemento preponderante i traumi (tra cui l'osteodistasi occipitale), l'ipossia o la prematurità.
- *Emorragia periventricolare e intraventricolare (Della matrice germinale, Sub-ependimale, Dei plessi coroidei)*. L'emorragia periventricolare e intraventricolare (EPV-EIV) si rileva tipicamente nei nati prematuri, coinvolgendo circa il 60% di quelli di peso

inferiore ai 700 grammi e circa il 20% di quelli di almeno 1000 grammi. Sebbene venga spesso evocata una relazione tra ipertensione materna indotta dalla gravidanza e EPV-EIV, i dati scientifici non hanno confermato questa ipotesi, dimostrando invece che questo tipo di lesione cerebrale è strettamente associata alla corioamniosite. Durante la vita extra-uterina questa lesione si manifesta soprattutto in soggetti patologici, caratterizzati da sindrome da distress respiratorio o sue complicanze. Normalmente l'EIV si sviluppa dai vasi della zona cerebrale limitrofa ai ventricoli laterali, definita "matrice germinale". Tuttavia, soprattutto nei soggetti a termine, può originare dal sanguinamento dei plessi coroidei. Le emorragie che si sviluppano nella matrice germinale possono essere singole o multiple, mono- o bilaterali e la loro localizzazione sul contorno dei ventricoli laterali è influenzata dalla settimana di gestazione raggiunta dal soggetto. E' stato suggerito recentemente che le sostanze infiammatorie presenti nel liquido amniotico in corso di corioamniosite (infiammazioni endoamniotiche) possano svolgere un importante ruolo nella rottura dei capillari della matrice germinale. Al contrario le infezioni endoamniotiche non sembrano incrementare il rischio di EPV. Un altro meccanismo di danno delle pareti dei vasi capillari della matrice germinale è rappresentato dagli improvvisi sbalzi emodinamici nel sistema circolatorio fetale. Nel feto/neonato patologico i sistemi di controllo che devono evitare brusche modificazioni emodinamiche nell'encefalo sono deficitari e questo aumenta il rischio di EPV-EIV anche per procedure medico/ostetriche di routine. Quando l'emorragia rompe lo strato ependimale si diffonde all'interno del sistema liquorale, potendo diffondersi dai ventricoli laterali al terzo ventricolo, acquedotto di Silvio, quarto ventricolo, spazio subaracnoideo. Se il paziente non decede rapidamente dopo l'emorragia, la gliosi riparativa che si sviluppa nell'area ependimale e subependimale può stenotare l'acquedotto di Silvio, o i forami di drenaggio del IV ventricolo o i villi aracnoidei deputati al riassorbimento del liquor cerebrospinale, producendo un idrocefalo. In oltre il 75% dei bambini con EPV-EIV si rilevano altre lesioni cerebrali, in particolare leucomalacia periventricolare (LPV) e infarto emorragico parenchimale (IEP). La LPV è generalmente bilaterale, mentre l'IEP è perlopiù monolaterale e produce nei soggetti che sopravvivono per molto tempo una dilatazione asimmetrica dei ventricoli. L'IEP è istologicamente caratterizzato da gruppi di piccole emorragie perivascolari lungo il decorso delle vene che si sfoccano nel centro semiovale. La lesione emorragica sembra essere secondaria ad un infarto venoso preceduto da una riduzione del flusso ematico in un'area molto più estesa di quella del successivo sanguinamento. Lo stato ischemico può persistere per molto tempo dopo l'emorragia. Le conseguenze dell'EPV-EIV possono essere varie, comprendendo, oltre l'IEP, anche idrocefali acuti da ostruzione per coaguli ematici del sistema liquorale o il danneggiamento delle fibre della corteccia motoria quando la lesione coinvolge la capsula interna. Nonostante questo, le conseguenze neurologiche delle EPV-EIV non sono necessariamente gravi. La maggior parte di quelle di primo grado ha una prognosi eccellente e circa il 50% dei bambini con emorragie estese (ma senza coinvolgimento parenchimale) è normale al follow-up.

Lesioni ipossico-ischemiche

Queste lesioni sono il prodotto di una riduzione dell'ossigeno e del flusso ematico nell'encefalo o in alcune sue aree. Non necessariamente questi stati funzionali derivano da condizioni sistemiche di

ipossia/ischemia, e ancor meno sono da correlarsi in maniera scontata con anomalie placentari o del cordone ombelicale, spontanee o iatrogene, determinatesi durante il parto.

- *Sostanza Bianca (Leucomalacia periventricolare, Ischemia diffusa della sostanza bianca o leucomalacia telencefalica, Leucoencefalopatia multicistica)*. Dalla 28^a alla 36^a settimana di gestazione la sostanza bianca del SNC è particolarmente vulnerabile, anche se può essere lesa dall'ipossia/ischemia anche più tardivamente. Il periodo di massima vulnerabilità è probabilmente correlato all'elevata attività metabolica degli oligodendrociti che migrano e iniziano la sintesi della mielina. Le citochine infiammatorie in corso di infezione materno-fetale sono considerate un altro fattore in grado di ledere la sostanza bianca. Il danno può avere estensione limitata, con particolare coinvolgimento dei corni frontali dei ventricoli laterali, o coinvolgere ampiamente i centri semiovali, con particolare gravità nei lobi occipitali, fino a caratterizzarsi per una plurifocale, macroscopica perdita di sostanza con formazione di numerose pseudocisti. Queste possono essere di alcuni millimetri ed interessare la sostanza bianca prossima alla corteccia grigia cerebrale o essere molto ampie ed irregolarmente distribuite nei lobi cerebrali. Le cause della leucomalacia multicistica possono essere molteplici ma il più delle volte sono di tipo accidentale, come ipotensione materna da anafilassi o incidenti stradali o intossicazione materna da butano.
- *Sostanza Grigia (Talamo e gangli della base, Corteccia cerebrale)*. Se la sostanza grigia corticale è più sensibile alle noxae patogene verso il termine della gravidanza, quella dei nuclei della base può essere soggetta ad infarti in feti di 24-28 settimane di gestazione. Il talamo e il nucleo lenticolare sono particolarmente vulnerabili al termine di gravidanza. Quando il danno ipossico-ischemico in questa area colpisce soggetti a termine, può dare esito dopo circa 6 mesi alla condizione definita "status marmoratus", caratterizzata da un anomalo pattern di mielinizzazione a chiazze irregolari dovuto alla perdita neuronale e alla conseguente gliosi riparativa. Il danno della corteccia cerebrale, includendo in essa anche l'ippocampo, è tipico del termine di gravidanza. La distribuzione del danno non è uniforme ma tende a coinvolgere le "zone spartiacque", l'ippocampo e il subiculum. Generalmente le aree profonde delle circonvoluzioni sono più sensibili al danno di quelle superiori (creste delle circonvoluzioni), e questo può determinare il quadro morfologico definito ulegiria. La perdita neuronale produce nel tempo anche un restringimento della sostanza bianca sottostante.
- *Tronco cerebrale*. I nuclei dei nervi cranici siti in quest'area sono molto sensibili al danno ischemico, particolarmente prima della 34^a settimana di gestazione. La necrosi estesa del tronco cerebrale, normalmente bilaterale e simmetrica, può conseguire nel neonato ad un unico grave episodio di asfissia acuta e la prognosi di questa lesione è spesso molto grave, per la presenza in questa sede dei nuclei che controllano il battito cardiaco e la frequenza respiratoria. Insulti meno gravi o cronici producono solitamente danni più selettivi ai nuclei dei nervi cranici, definendo aspetti di diplegia facciale congenita.
- *Necrosi pontosubicolare*. E' caratterizzata da necrosi neuronale contemporaneamente presente nei nuclei pontini sparsi tra le fibre dei tratti corticospinali della base del ponte e nel subiculum, adiacente all'ippocampo. Inizialmente si rileva diffusa carioressi neuronale, seguita da atrofia con gliosi e talora da formazioni di pseudocisti contenenti macrofagi. Questa lesione è particolarmente

frequente nei nati pretermine, soprattutto se affetti da emorragia della matrice germinale.

- *Cervelletto*. I neuroni corticali dei lobi cerebellari sono particolarmente sensibili all'ipossia. Si può rilevare sclerosi nelle zone profonde dei solchi a ridosso della sostanza bianca, apoptosi delle cellule dello strato granulare, eosinofilia e necrosi delle cellule di Purkinje.
- *Midollo spinale*. L'epidemiologia delle lesioni ischemiche di quest'area del SNC è poco definita, poiché il midollo spinale frequentemente non è campionato durante il riscontro diagnostico. Tuttavia la distruzione dei neuroni delle corna anteriori non è infrequente nel danno ischemico e gioca un ruolo di rilievo nelle deficienze motorie dei soggetti affetti da encefalopatia ipossico-ischemica. Il danno di questi neuroni durante la vita intrauterina può essere causa di artrogriposi multipla congenita.
- *Porencefalia*. Questo termine indica la presenza di grosse pseudocisti negli emisferi cerebrali, conseguenti ad infarti o emorragie, coinvolgenti sia la corteccia cerebrale che la sostanza bianca sottostante. Questa lesione può instaurarsi in ogni epoca della vita ma, quando è associata a malformazioni o micropoligiria, è da ricondurre ai primi mesi della gravidanza.
- *Idranencefalia*. E' caratterizzata dalla distruzione della maggior parte di entrambi gli emisferi, sostituiti da due cavità pseudocistiche delimitate da una sottilissima parete trasparente, costituita dalla leptomeninge e da uno strato di glia frammentata a occasionali neuroni e gruppi di macrofagi. Il danno normalmente coinvolge l'area delle arterie cerebrali medie o delle arterie carotidi interne, con scomparsa dei lobi occipitali, temporali, dei gangli della base, del tronco cerebrale e del cervelletto. La lesione può realizzarsi dopo la nascita o in utero. In quest'ultimo caso i neonati possono avere un parto normale e non manifestare anomalie neurologiche per settimane o mesi.
- *Occlusioni arteriose*. L'infarto del territorio dipendente da una singola arteria cerebrale non è raro. Il vaso più coinvolto è l'arteria cerebrale media di sinistra. Il trombo endovascolare può scomparire nelle lesioni non recenti. La lesione può manifestarsi sia durante la vita intrauterina, che perinatale, che postnatale. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili, andando da quadri di normalità neurologica sino ad emiplegia o grave epilessia intrattabile.

LA DETERMINAZIONE DEL TIMING DELLE LESIONI DEL SNC

L'esatta determinazione della tipologia e del momento di insorgenza del danno cerebrale è il desiderio della maggior parte dei soggetti che si confrontano con un caso di paralisi o morte perinatale: desiderio frequentemente frustrato.

Infatti, i criteri per la definizione del "timing" di queste lesioni sono ancora oggi "deboli" per la scarsità di informazioni scientifiche sicure. Inoltre, il più delle volte esiste un limite oggettivo alla determinazione di questi parametri temporali, rappresentato dalle alterazioni postmortalì che si sovrappongono alle patologie insorte "in vivo". La ritenzione del feto deceduto in utero o il ritardo nell'esecuzione del riscontro diagnostico innescano processi di lisi tissutale postmortale particolarmente gravi a livello del SNC.

La reale morfologia delle lesioni cerebrali può essere anche marcatamente modificata da inappropriate tecniche di eviscerazione, fissazione e trattamento del SNC fetale o neonatale.

E' indispensabile che, in presenza di paralisi cerebrale neonatale o morte perinatale con lesione del SNC, questa diagnostica venga affi-

data fino dalle fasi di eviscerazione del cadavere ad anatomopatologi esperti in patologia ed in neuropatologia feto-neonatale o a soggetti informati delle corrette procedure per il trattamento prediagnostico di questo apparato.

Questa "identificazione del timing" del danno si basa su una cascata di valutazioni che vanno dall'identificazione di specifiche "alterazioni elementari", al riconoscimento di specifici pattern di danno correlati all'età di sviluppo in cui è avvenuto l'evento, alla definizione del quadro anatomopatologico globale del paziente (feto/neonato), della gravidanza e dell'eventuale vita postnatale.

Modalità generali di risposta dell'encefalo al danno

Dopo l'azione di noxae patogene capaci di danneggiare il SNC si seguono processi cellulari e tissutali tesi a limitare il danno, aumentare la vascolarizzazione e l'apporto ematico in quell'area, rimuovere il tessuto morto, riparare la perdita di sostanza tramite la formazione di una cicatrice gliale. Questi processi vitali non vanno confusi con i fenomeni degenerativi che coinvolgono tutti i tessuti dopo la morte del paziente.

L'edema. Istologicamente è l'alterazione rilevabile più precocemente. Si manifesta già dopo 1 ora dall'insulto e generalmente si mantiene per 7 giorni, il più delle volte estendendosi dalla zona primitivamente lesa a quelle anche non immediatamente circostanti.

Con la sovrapposizione dei dati macroscopici ed istologici è possibile definire differenti gradi di edema.

La morte cellulare. Si possono riconoscere sia processi di necrosi che di apoptosi cellulare. Quest'ultima, che rappresenta un normale meccanismo di selezione cellulare nell'encefalo in via di sviluppo, è più frequente nei feti e nei soggetti immaturi che nei nati a termine.

Le prime alterazioni della necrosi sono visibili dopo 5-6 ore dall'ingiuria mentre per evidenziare chiaramente l'apoptosi bisogna che il soggetto sopravviva per almeno 12 ore.

La risposta microgliale. Queste cellule fagocitarie intervengono nell'area lesa già dopo alcune ore dall'insulto (almeno 3 ore) ma sono chiaramente visibili come grandi cellule con ampio citoplasma contenente residui cellulari solo dopo 2-3 giorni e dopo 4-6 giorni mostrano evidente attività fagocitaria. La loro azione realizza la rimozione del tessuto morto e contribuisce alla formazione di eventuali pseudocisti malaciche. Nel caso di lesioni emorragiche, le emazie vengono rimosse da questi macrofagi nel giro di alcuni giorni ma il ferro dell'emoderina si mantiene in loco per mesi o anni, testimoniando la natura della lesione.

La reazione gliale. Questa reazione riparativa di tipo cicatriziale è già visibile nel feto di 17 settimane di gestazione. La proliferazione astrocitaria si manifesta in un periodo compreso tra le 12 ore ed i 4 giorni dall'insulto cerebrale e circa in 6^a giornata acquisisce i caratteri della gliosi fibrillare astrocitaria.

La risposta capillare. Cinque-otto giorni dopo il danno, nell'area limitrofa a quella morta è possibile osservare un processo di ramificazione e proliferazione capillare. Il danno vascolare capillare nell'area cerebrale colpita dalla noxa patogena inizia molto più precocemente, dal momento che la necrosi coagulativa è evidente dopo 3 ore, il rigonfiamento endoteliale dopo 1-3 giorni e la risonanza magnetica nucleare può segnalare aspetti riferibili a proliferazione capillare già dopo 5-6 giorni dall'ingiuria. La proliferazione capillare si associa a lesioni di estensione limitata, mentre non si osserva in quelle che interessano vaste aree del SNC. Una ipossia prolungata o altre condizioni patologiche come l'insufficienza cronica metabolica della malattia di Leigh, dovuta ad un'alterazione mitocondriale, possono evocare una proliferazione capillare.

Pseudocisti malaciche. Originano da consistenti perdite di tessuto cerebrale che, a differenza di quelle di piccole dimensioni, non collassano e non possono quindi essere riparate dalla reazione cicatrizzabile gliale.

L'azione dei macrofagi elimina il tessuto morto e l'eventuale sangue fuoriuscito dai vasi e lascia una cavità (pseudocisti) che può essere caratterizzata da una reazione gliale circostante (pseudocapsula). Nel feto e nel neonato la formazione di una pseudocisti richiede almeno 7-10 giorni, ma più facilmente si sviluppa in 14-42 giorni.

Mineralizzazione. Nelle aree cerebrali danneggiate già dopo 8-14 giorni dall'insulto si possono rilevare depositi intraparenchimali di sali minerali, soprattutto sali di calcio, che permangono per molti anni. In particolare la mineralizzazione nell'encefalo fetale può conseguire a danno ipossico-ischemico o ad infezioni virali. Le aree in cui questa alterazione si rileva più frequentemente sono il talamo, i gangli della base, il tronco cerebrale.

I pattern di danno correlati all'età di sviluppo

Il SNC fetale è un apparato in cui si realizzano imponenti mutamenti durante la gravidanza, sia macroscopici che microscopici (migrazione neuronale, maturazione dei diversi settori della sostanza grigia, mielinizzazione della sostanza bianca). La stessa noxa patogena, pertanto, potrà produrre danni differenti anche in base al momento della vita intrauterina in cui è intercorsa. Quindi il riconoscimento nell'encefalo e nel midollo spinale di specifici pattern di danno può contribuire a definire il momento in cui la noxa patogena ha agito.

Danno precoce (insorto prima della 28^a settimana di gestazione)

- Distruzioni maggiori. Se la distruzione tissutale insorge nelle prime settimane di vita ed è imponente si possono realizzare condizioni come l'anencefalia o l'oloprosencefalia.
- Distruzioni minori. Quando il danno è precoce ma zonalmente limitato sono stati descritti diversi quadri morfologici che possono essere erroneamente inquadrati come malformativi:
 1. Alterazioni del corpo calloso. Il corpo calloso appare come una struttura rudimentale a 11 settimane di gestazione e nelle successive 6 settimane cresce soprattutto in senso rostro-caudale. L'agenesia parziale del corpo calloso, soprattutto del segmento posteriore, può rappresentare il danno cerebrale dovuto ad una noxa patogena che ha agito tra l'11^a e la 17^a settimana di gestazione.
 2. Alterazioni dei nuclei olivari inferiori. La formazione di queste strutture avviene per stadi successivi, ben caratterizzabili. A 12 settimane questi nuclei hanno forma a "C" e raggiungono la loro completa maturazione morfologica a 22 settimane. L'arresto del processo di migrazione neuronale che porta alla formazione di queste strutture del tronco cerebrale testimonia per un danno precoce (antecedente la 12^a settimana) mentre danni più tardivi possono essere suggeriti da nuclei olivari ipoplasici o d'aspetto immaturo.
 3. Eterotopie neuronali. La migrazione neuronale dalla matrice germinale alle sedi definitive del tronco cerebrale si completa alla 20^a settimana di gestazione ed alla 21^a settimana per quanto riguarda gli emisferi cerebrali. Il più delle volte i difetti di migrazione neuronale sono geneticamente determinati e sono caratterizzati da isole ectopiche (simmetriche nei due emisferi) di neuroni, "arrestati" nella sostanza bianca o nella leptomeninge. Quando queste eterotopie neuronali hanno distribuzione asimmetrica e limitata possono essere il risultato di traumi, emorragie, ischemie, infezioni.

4. Malformazioni corticali e polimicrogiria. Sono alterazioni che possono conseguire a danni cerebrali acquisiti prima della 28^a settimana di gestazione. Dopo questa settimana le stesse noxae patologiche che le producono possono causare la morte di singoli neuroni corticali o di aree corticali a cui non si associa però alcun processo di anomalo riarrangiamento strutturale della corteccia cerebrale.

Danno del periodo intermedio (insorto tra la 28^a e la 36^a settimana di gestazione)

- Danno a carico della sostanza bianca. Durante la fase intermedia della gravidanza la sostanza bianca è ancora immatura ed è la componente del SNC più vulnerabile ai danni da ipossia-ischemia, infezione, malattia metabolica. Le ragioni di questa sensibilità al danno non sono ancora completamente delucidate ma tra la 28^a e la 36^a settimana di gestazione il numero di vasi ematici in questo comparto del SNC è più basso rispetto ai periodi precedenti e successivi ed il flusso ematico al suo interno è minore. Inoltre in questa fase della gravidanza l'oligodendroglioma maturo, migra e si moltiplica attivamente ed inizia il processo di mielinizzazione. L'oligodendroglioma, molto ricco di recettori per il glutammato e sensibile alla tossicità di quest'ultimo, diviene il bersaglio principale di tutte quelle noxae patologiche capaci di danneggiare le cellule nervose ed i loro processi, facendo liberare nella sostanza bianca il glutammato che contengono. Un ulteriore meccanismo di danno potrebbe essere rappresentato dall'azione tossica delle citochine pro-infiammatorie liberate sia dai processi ipossico-ischemici che infettivi. Sebbene i diversi pattern di danno della sostanza bianca si realizzino nel feto durante la fase intermedia della gravidanza, sono documentati casi insorti al termine della gravidanza o nel periodo neonatale.
- Emorragia della matrice germinale. Anche questa lesione caratterizza la fase intermedia della gravidanza, può insorgere in utero o durante il parto e si manifesta tipicamente nei nati pretermine (sotto la 36^a settimana di gestazione). È estremamente comune nei nati prima della 24^a settimana di gestazione e nei neonati con gravissimo deficit della crescita. Nei neonati sofferenti in cui l'autoregolazione del flusso ematico cerebrale è disturbata, la lesione può manifestarsi 12-72 ore dopo la nascita.
- Infarto emorragico parenchimale. È una complicanza dell'emorragia della matrice germinale, caratterizzata dall'infarto della materia bianca circostante. Normalmente è una lesione che caratterizza la fase intermedia della gravidanza ma, poiché l'emorragia può interessare soggetti di meno di 28 settimane di gestazione, anche l'IEP può realizzarsi più precocemente del solito.

Danno tardivo (danno insorto dopo la 36^a settimana di gravidanza)

Nel periodo conclusivo della gravidanza l'encefalo è prossimo al completamento dei processi di sviluppo e maturazione. In questa fase il comparto più sensibile al danno ipossico-ischemico è quello della materia grigia, ma non nella sua totalità. Esistono infatti tipi cellulari ed aree anatomiche più sensibili al danno, probabilmente per i differenti gradi di maturità raggiunta, acquisizione di particolari neurotrasmettitori e proteine leganti il calcio e capacità di produrre sostanze anti-apoptosi.

Le aree tipicamente coinvolte sono quelle della materia grigia profonda del putamen posteriore, il nucleo ventrolaterale del talamo, il mesencefalo ed il corpo genicolato laterale, unitamente alla corteccia prerolandica e alla materia bianca circostante e di altre aree.

I quadri patologici tipici del danno al SNC in questa fase della gravidanza sono: danni corticali nelle "zone spartiacque"; necrosi colonnare della corteccia; ulegiria corticale; le alterazioni a carico dei nuclei grigi profondi (sono coinvolti soprattutto il putamen ed il talamo, ma questo settore del SNC può essere leso anche più precocemente se la noxa patogena che agisce è sufficientemente severa ed acuta); status marmoratus; alterazioni ipoplasiche della corteccia cerebellare (non su base malformativa).

Definizione del quadro anatomopatologico globale del paziente, della gravidanza e dell'eventuale vita post-natale

Il pattern finale del danno cerebrale dipende da una interazione complessa di fattori ancora poco conosciuta nel feto umano. Gli attori di questa variabilità biologica sono l'età del paziente al momento dell'azione della noxa patogena, il suo stato metabolico, la natura e la severità della noxa stessa.

Una vera determinazione del timing della lesione non è possibile se non si dispone del quadro anatomico-clinico completo della gravidanza, del feto-neonato e della placenta. Lo stesso concetto di "ipossia-ischemia" ha poco senso se non è possibile determinare se si tratta di "asfissia cronica e parziale" o di "ripetuti episodi di breve ischemia" o di "asfissia sub-totale acuta". E' quindi necessaria una strettissima comunicazione tra specialisti (ginecologo, neonatologo, anatomopatologo, neuroradiologo) per potere rispondere ai quesiti posti con un margine di sicurezza utile al paziente, alla sua famiglia, alla società.

LE PATOLOGIE PLACENTARI CORRELATE CON IL DANNO FETO-NEONATALE DEL SNC

Il danno feto-neonatale al SNC riconosce come principali entità le lesioni infartuali (da anossia) ed emorragiche che possono coinvolgere le meningi, il sistema liquorale ed il parenchima. Un altro importante fattore di danno prenatale e neonatale è rappresentato dalla riduzione dei tassi di ossigeno nei tessuti cerebrali, che può realizzarsi per stati di ipossia o di ischemia (conseguente ad ostruzione di vario grado dei vasi del SNC o a marcata riduzione della massa ematica circolante disponibile). Per ultimo bisogna ricordare che negli ultimi anni è stato indicato con sempre maggiore forza il ruolo, nelle lesioni soprattutto emorragiche del SNC, di citochine pro-infiammatorie sviluppatesi in condizioni di infezioni/infiammazioni materno/fetali.

La placenta può contribuire in molti modi alla realizzazione di queste condizioni. Può essere sede di infezioni che pur non estendendosi all'interno del sacco amniotico liberano in questo comparto citochine infiammatorie capaci di sviluppare un danno ossidativo nel feto/neonato. Può essere sede di perdite parenchimali capaci di produrre stati di ipossia cronica od acuta nel feto. Inoltre la placenta umana è caratterizzata dalla presenza al suo interno di due sistemi circolatori ematici, uno fetale ed uno materno. Questi due distretti possono essere sede di patologie ostruttive od emorragiche capaci di ridurre in modo più o meno grave, persistente e repentino, gli scambi gassosi tra madre e feto, la quota ematica di sangue circolante nel distretto intrafetale e di influenzare i valori pressori nel circolo fetale.

Di seguito verranno trattate le principali patologie della placenta e dei suoi annessi coinvolte nel danno del sistema nervoso centrale feto/neonatale. Per esigenze di trattazione le alterazioni del circolo ematico saranno suddivise sulla base di criteri distrettuali ma non si deve mai dimenticare che nella realtà biologica esiste una continuità di rapporti fisiopatologici tra placenta, cuore ed encefalo fetale.

Le alterazioni infettive e flogistiche del piatto amniocoriale

La trattazione delle correlazioni tra corioamniositi e danno del SNC non può essere affrontata in queste note con la doverosa esaustività che meriterebbe ma basti ricordare che l'ultima classificazione di questa entità proposta dall'AFIP-ARP (Armed Forces Institute of Pathology - American Registry of Pathology) ha riconosciuto il rapporto tra infezione dell'interfaccia materno-fetale e trombosi dei vasi coriali indicando il quadro istologico di "corioamniosite acuta con risposta infiammatoria fetale grave e trombosi dei vasi coriali". Per la prima volta il sistema vascolare fetale coriale e del cordone ombelicale non viene visto solamente come una via di reclutamento di cellule infiammatorie fetali nel luogo dell'infezione ma anche come una possibile sede di lesione (trombotica) da danno endoteliale derivato dallo stato flogistico. Inoltre si riconosce: i) che l'infezione può danneggiare il feto/neonato non solo per l'ingresso diretto dei batteri all'interno del sacco amniotico ma anche solo per la diffusione in esso e nel torrente circolatorio fetale di citochine pro-infiammatorie, ii) che il danno fetale può instaurarsi anche a membrane integre e iii) anche in presenza di madre ipo-asintomatica in fase di travaglio.

Le alterazioni del cordone ombelicale

L'oclusione dei vasi del cordone ombelicale (CO) ha generalmente conseguenze estremamente gravi sul feto, particolarmente quando viene interessata la vena ombelicale, unico vaso capace di garantire il ritorno al feto del sangue ossigenatosi nella placenta. L'ostruzione di per sé, tuttavia, non basta a predire la gravità del danno a carico del SNC, poiché questo varia sulla base delle caratteristiche temporali dell'asfissia. Quella progressiva può limitarsi a produrre solo la perdita di cellule del Purkinje, mentre brevi ma ripetuti episodi di asfissia possono dare focolai di danno neuronale nella corteccia parasagittale, nel talamo e nel cervelletto, con quasi totale risparmio di ippocampo e striato. L'asfissia cronica parziale si ripercuote invece soprattutto sulla sostanza bianca con i quadri della leucomalacia periventricolare o telencefalica e della gliosi diffusa della sostanza bianca. Quando si pensa al possibile rapporto tra CO e danni del SNC si tende a focalizzare l'attenzione sulle ostruzioni di circolo conseguenti a occlusioni/trombosi traumatiche (da schiacciamento dello stesso tra parti fetali e parete uterina, da nodi veri del CO, da trazione prolungata di cordoni molto corti) o a flebiti/arteriti secondarie a patologie infettive. Questo è sicuramente riduttivo poiché esistono altre condizioni che possono modificare l'emodinamica nei vasi del CO, causando trombosi da danno endoteliale o alterando in maniera sensibile i valori pressori anche nel circolo endofetale. In particolare bisogna dare valore all'iperspiralizzazione del CO soprattutto quando associata a marcata riduzione di calibro del suo tratto pre-fetale, alle angiodisplasie vascolari (assottigliamento segmentale della parete di uno o più vasi presenti in circa l'1,5% della popolazione generale), all'agenesia o alla marcata ipoplasia di una arteria ombelicale (cosiddette "arterie ombelicali discordanti"). Il CO può anche essere sede di rotture complete o parziali (coinvolgenti uno o più vasi) che causano gravi emorragie e rapida riduzione della massa sanguigna circolante o ematomi che, anche se di piccole dimensioni, comprimono i vasi integri del CO. Rotture ed ematomi possono derivare da eventi traumatici (normalmente durante la fase di secondamento), iatrogeni o da aneurismi vascolari. Gli ematomi del CO possono anche essere causati dalla rottura di emangiomi e, almeno teoricamente, da malattie della coagulazione ematica del feto. Una condizione di rischio per il feto è rappresentata anche dall'inserzione velamentosa del CO e dalle distopie dei vasi coriali (che non decorrono solo nel piatto coriale placentare ma anche nel corion delle membrane libere).

re). Questi vasi possono venire rotti o dalla lacerazione delle membrane che si attua durante il parto o da atti diagnostici invasivi (amniocentesi, cordocentesi, ecc.), con conseguenti imponenti emorragie fetali.

Per ultimo va sottolineato come, in caso di morte perinatale o di grave danno ischemico al SNC, si tenda a dare un eccessivo valore eziologico ai giri di cordone ombelicale intorno al feto (particolarmente al collo). Dato per scontato che la patogenesi del danno fetale è legata all'ostruzione di uno o più vasi del CO e non alla compressione delle strutture del collo da esso determinata (con un meccanismo da "corda per impiccagione" -il feto non respira con i polmoni!!-), per potere ragionevolmente sostenere un nesso di causa-effetto tra lesione fetale e anomala posizione del CO si deve dimostrare la presenza di una trombosi vascolare a carico di uno o più vasi di quest'ultimo. Questa dimostrazione non è sempre facile e richiede un esteso campionamento del CO.

Le alterazioni dei circoli ematici placentari

Le alterazioni anatomiche e funzionali di questo comparto sono state da sempre considerate quelle maggiormente capaci di ripercuotersi negativamente sulla salute e sulla vita del feto/neonato. Purtroppo, ancora oggi, la terminologia utilizzata per definire alcune di queste alterazioni risulta fuorviante poiché non evidenzia con chiarezza né l'eziologia del danno, né la sua localizzazione (il circolo ematico materno o quello fetale?) e non permette quindi di impostare un corretto e valido ragionamento clinico-terapeutico.

Già nel 1978 Fox, nel suo fondamentale testo "Pathology of the placenta", rimarcava questo problema, evidenziando, per esempio, come i "depositi perivillari massivi di fibrina" (una lesione placentare che si sviluppa nello spazio vascolare materno ed è il più delle volte espressione di malattie autoimmuni materne) fossero definiti in differenti classificazioni: "infarto di tipo fetale" (lesione pertanto caratterizzata da perdita infartuale di parenchima, conseguente all'ostruzione totale di una arteria staminale fetale), "diffusa trombosi intervillare" (lesione trombotica -e non più infartuale- a sviluppo nel distretto vascolare materno), "lesione statica villare da inglobamento di fibrina" (lesione descrittiva criptica). Anche in questo settore il recente manuale dell'AFIP-ARP ha avuto il pregio di proporre ufficialmente una classificazione che, rispetto alle precedenti, risulta molto più aderente alle attuali acquisizioni scientifiche. Tuttavia permangono "coni d'ombra" che vanno ancora chiariti, tra cui in primo luogo la ridefinizione del termine "trombosi intervillare".

Le alterazioni del circolo materno

Il circolo ematico materno della placenta è rappresentato dalle arterie utero-placentari, dalle vene tributarie e dallo spazio intervillare. Le arterie uteroplacentari (AUP) sono il prodotto delle modificazioni che coinvolgono le arterie spiraliformi uterine (AS) nella sede di impianto placentare. Nella sede di impianto della placenta, le pareti delle AS perdono la componente muscolo-elastica che viene sostituita da materiale fibrinoide. Il lume si dilata marcatamente, la pressione all'interno del vaso diviene di tipo venoso e la portata ematica aumenta nettamente. Il sangue materno entra così all'interno della placenta copioso e con una pressione minima (circa 5 mm di mercurio), fluendo con un moto lento e laminare lungo le pareti dei villi coriali. Questo ottimizza gli scambi di gas e sostanze metaboliche tra madre e feto. Una volta fluito tra i villi, il sangue materno rientra nelle vene tributarie materne ritornando nel circolo sistemico di quest'ultima. Sia lo spazio intervillare materno nella placenta che ampi tratti terminali delle AUP non sono rivestiti da endotelio ma da tro-

foblasto. Inoltre il trofoblasto colonizza anche le pareti delle AS contribuendo a farle diventare AUP.

Il comparto vascolare materno della placenta può essere sede di varie lesioni capaci di diminuire, arrestare o modificare le caratteristiche emodinamiche del flusso ematico materno nello spazio intervillare. Il difettivo flusso di sangue materno nello spazio intervillare produce modificazioni della maturazione e ramificazione cotiledonaria ed alterazioni nella struttura dei villi coriali che, benché non evidenti all'esame macroscopico della placenta, coinvolgono il più delle volte estese aree parenchimali, producendo sensibili alterazioni croniche nell'ossigenazione e nella nutrizione fetale. Queste alterazioni microscopiche diffuse possono avere un impatto funzionale molto più esteso di quello conseguente alla necrosi di un intero ma singolo cotiledone fetale, conseguente a trombosi della AUP tributaria (così detto "infarto placentare").

Le entità patologiche più frequenti sono:

- La vasculopatia deciduale
- Le patologie del circolo materno placentare non dovute a lesioni dei vasi deciduali
- Le emorragie dovute a lesioni del comparto vascolare materno.

Vasculopatia deciduale. Questa entità nosologica è costituita prevalentemente da quattro quadri anatomopatologici:

- *Difettivo adattamento delle AS alla gravidanza.* Nella sede di impianto ovulare un numero variabile di AS non realizza la modificazione in AUP. Il difetto può essere parziale o completo in una singola arteria o coinvolgere un numero variabile di vasi. La permanenza di AS o di loro tratti modifica le caratteristiche emodinamiche del flusso ematico materno che accede alla placenta favorendo distacchi emorragici della stessa e/o riduzione degli scambi materno-fetali. Se il danno è esteso può produrre lesioni gravi e precoci all'interfaccia materno-fetale che esitano in aborto; se il danno è più limitato può non interferire con la prosecuzione della gravidanza ma determinare condizioni favorevoli la difettiva crescita fetale e/o condizioni di ipossia cronica ed acidosi fetale.
- *Aterosi acuta.* E' un processo vasculitico caratterizzato da necrosi della parete arteriosa, difettiva colonizzazione da parte del trofoblasto delle AS, presenza di infiltrato infiammatorio cronico e macrofagi nella parete vascolare. Si presenta frequentemente in AS con difettiva modificazione in AUP. Non è dovuta a processi flogistico-infettivi della decidua o del miometrio. Questa lesione si riscontra in circa metà delle placente di donne affette da pre-eclampsia, ma è stata riscontrata anche in placente di donne affette da LES, sclerodermia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, stati di trombofilia, antifibrinolisi o di feti IUGR con o senza ipertensione arteriosa materna. Può esitare in trombosi delle arterie coinvolte (con infarto dei cotiledoni placentari tributari) o in rottura delle stesse (con formazione di ematomi retroplacentari o intraplacentari).
- *Trombosi delle AS.* Si rileva soprattutto in corso di pre-eclampsia e in associazione con le entità A1 e A2 della vasculopatia deciduale. Può, tuttavia, presentarsi in AUP morfologicamente normali, soprattutto in donne con patologie della coagulazione ematica o malattie autoimmuni. La trombosi di una AUP produce l'infarto del cotiledone placentare tributario. L'infarto di un cotiledone placentare produce una cascata di eventi negativi per il feto/neonato, poiché sottrae definitivamente agli scambi materno-fetali una porzione di parenchima riducendo l'ossigenazione fetale. Inoltre, occludendo i vasi fetali contenuti

nei cotiledoni coinvolti, riduce lo spazio vascolare fetale nella placenta ed aumenta le resistenze periferiche contro cui deve lavorare il cuore. Questo, combinato con la vasocostrizione indotta dall'ipossia, produce modificazioni di varia entità nella portata e nella pressione ematica di importanti distretti vascolari fetali (rene, SNC, ecc.).

- *Vasculopatia ipertrofica deciduale.* E' un'entità più rara delle precedenti, caratterizzata dalla permanenza nel letto vascolare placentare di una o più AS iperspiralizzate con parete ipertrofica. E' stata rilevata in donne pre-eclamptiche e diabetiche con feti IUGR caratterizzati da danno cerebrale ischemico.

Patologie del circolo materno placentare non dovute a lesioni dei vasi deciduali. Sono rappresentate dai "massivi depositi perivillari di materiale fibrinoide" (MDPVF) e dai così detti "infarti del piatto materno" (IPM). Hanno distribuzione focale ma possono essere molto estesi all'interno della placenta. Il danno inizia dallo strato esterno del trofoblasto villare che viene lesa, innescando, come in ogni processo trombotico, l'aggregazione piastrinica ed il deposito di fibrina. Questo deposito, frammisto a detriti cellulari, continua a svilupparsi sino ad occludere completamente lo spazio intervillare, impedendo il flusso di sangue materno al suo interno. I villi coinvolti lentamente vanno incontro ad un'involuzione fibrosa che coinvolge anche i vasi fetali. Pertanto se l'inizio della lesione altera gli scambi materno-fetali, la sua prosecuzione riduce il letto vascolare fetale nella placenta, potendo dare ripercussioni emodinamiche e circolatorie al feto.

I depositi di fibrinoide per avere un significato patologico devono inglobare il piatto materno per uno spessore di almeno 3 mm in almeno un campione istologico o, se diffusi all'interno della placenta, coinvolgere almeno il 50% dei villi presenti in almeno un campione istologico. Nelle placente del II trimestre di gravidanza la lesione può essere meno distribuita ed è necessario un attento ed estensivo campionamento per l'indagine istologica. Normalmente, tuttavia, queste lesioni sono microscopicamente evidenti alla seriazione della placenta. Il materiale fibrinoide accumulato può essere composto da fibrina e fibronectina cellulare come normalmente avviene nei coaguli ematici o non avere fibrina ma componenti della matrice extracellulare (fibronectina oncofetale, collagene IV, laminina, tenascina) ed essere prodotto dal trofoblasto extravillare che abbonda in questo tipo di deposito. Il tasso dei MDPVF varia tra lo 0,09% e lo 0,5% ma è maggiore nelle gravidanze caratterizzate da IUGR. Gli IPM sono molto più rari. Queste lesioni, ricorrenti nelle successive gravidanze, si associano a ipofertilità materna, morte inattesa tardiva fetale e nei nati vivi possono associarsi a gravi handicap neurologici. In alcune madri sono stati segnalati episodi ricorrenti di flebiti o trombofilia o presenza di anticorpi antifosfolipidi o coagulazione intravascolare disseminata in corso di sepsi. Queste lesioni possono associarsi ad infarti placentari da occlusione di arterie utero-placentari materne o a vasculopatia trombotica fetale.

Emorragie dovute a lesioni del comparto vascolare materno. La rottura di uno o più vasi materni nella sede di impianto placentare produce una emorragia di sangue materno che può avere localizzazioni differenti. Sulla base delle sedi anatomiche della raccolta ematica si differenziano: "ematomi retroplacentari", "ematomi marginali", "abruptio placentae". La raccolta ematica è situata nella decidua tra il piatto materno della placenta e la parete miometriale. Gli ematomi possono essere di differenti dimensioni e presentarsi in differenti stadi di organizzazione, ma aderiscono sempre al piatto materno pla-

centare, lasciando su di esso un'impronta facilmente evidenziabile quando vengono rimossi. E' stato stimato che queste lesioni interessino circa il 4% delle placente inviate all'esame anatomopatologico ma si ritiene questo tasso sottostimato.

L'abruptio placentae (AP) è l'improvviso e prematuro distacco emorragico della placenta. Solo alcune volte è associata ad un ematoma marginale non recente (ematoma organizzatosi). L'AP determina l'immediato arresto degli scambi materno-fetali. E' stato sostenuto che questo termine possa essere utilizzato anche quando il distacco interessa almeno i 2/3 della placenta. Tuttavia bisogna avere molta cura nel non utilizzare come sinonimi i termini di abruptio placentae e "ematoma retroplacentare" poiché essi sottendono condizioni anatomo-cliniche estremamente differenti. Poiché l'AP determina una condizione di immediata e drammatica sofferenza fetale che esita o nell'espletamento di un parto immediato o nel decesso del feto, la placenta può non presentare modificazioni di rilievo e persino la raccolta ematica retroplacentare può avere ancora le caratteristiche del coagulo e non del trombo aderente alla parete placentare. Questo è alla base del possibile non riconoscimento da parte dell'anatomopatologo di una condizione che clinicamente è per lo più evidente; diventa quindi cruciale che unitamente alla placenta vengano inviate in anatomia patologica le adeguate informazioni clinico-anamnestiche e l'esteso coagulo ematico retroplacentare asportato dall'utero. L'incidenza stimata negli USA dell'AP clinicamente evidente è pari a 11,5 casi ogni 1000 soggetti nati vivi.

Le conseguenze sul feto (e sugli esiti neonatali della gravidanza) di queste patologie variano molto, sulla base dell'estensione del coagulo ematico che si forma ed in ragione del tempo che intercorre tra l'emorragia e il parto/decesso del feto. In primo luogo nella zona in cui è presente il coagulo ematico il flusso di sangue materno nello spazio intervillare si arresta e questa area rimane esclusa dagli scambi materno-fetali. Se il feto sopravvive all'evento acuto, la progressiva organizzazione del coagulo ematico produce anche la compressione dei villi sovrastanti, con aumento delle resistenze emodinamiche nei vasi ematici in essi contenuti. I villi divengono edematosi e in essi si possono sviluppare emorragie stromali, fattori che peggiorano ulteriormente la funzionalità dei villi stessi e l'emodinamica nel circolo fetale placentare. Il danno, nato all'interno del comparto vascolare materno, si estende quindi al comparto vascolare fetale, associando alla riduzione degli scambi materno-fetali (tra cui quelli cruciali riguardanti O₂ e CO₂) modificazioni della resistenza vascolare endoplacentare contro cui deve lavorare il cuore del feto. Questo pone le basi per quella associazione tra alterazioni della funzione cardiaca, alterazioni ipossiche della sostanza grigia e di quella bianca del SNC ed eventuali danni ipossici ad altri distretti (tra cui quelli cruciali renale e surrenalico), le cui manifestazioni differiscono in funzione della gravità della lesione emorragica placentare.

Sebbene le emorragie dovute a lesioni del comparto vascolare materno siano evidenziabili ecograficamente l'indagine anatomopatologica è ancora oggi fondamentale per la ricostruzione epicritica degli eventi patologici, poiché può mettere in evidenza all'interno dell'area emorragica zone di diversa età, differenziando lesioni uniche ed acute da altre con carattere progressivo nel tempo. Questa valutazione risulta particolarmente importante quando bisogna correlare, dopo averne definito il timing di comparsa, lesioni del SNC con lesioni placentari, per giudicare il loro rapporto di causa-effetto.

Le alterazioni del circolo fetale

- Vasculopatia trombotica fetale
- Ematoma intraplacentare, sottocoriale massivo, sottoamniotico.

Vasculopatia trombotica fetale (VTF). Questa entità nosologica racchiude diversi quadri patologici a carico sia dei grandi vasi arteriosi e venosi del piatto coriale che di quelli del circolo periferico villare. Nella VTF sono inclusi i concetti di “villi terminali avascolari”, “trombosi delle arterie staminali fetali”, “vasculite fibrinosa”, “cuscinetti endoteliali” e, secondo alcuni, anche l’“endovasculite emorragica”.

La VTF è caratterizzata dalla presenza di trombi murali ed occlusivi nei rami del circolo vascolare fetale della placenta. I trombi sono spesso multipli e producono modificazioni regressive secondarie nei vasi periferici alla sede di occlusione. L'incidenza della lesione non è certa ma probabilmente sottostimata. Circa il 10% delle placente di madri diabetiche presenta VTF. Si rileva con una certa frequenza in feti caratterizzati da IUGR, alterazioni emodinamiche gravi all'esame Doppler del circolo fetale (“reversal diastolic blood flow”), coagulopatie sia materne che fetali. Quando la lesione produce il blocco del flusso ematico nel 40-60% del circolo fetale periferico placentare si associa frequentemente a morte fetale sia inattesa in utero che durante il parto. Lesioni più ristrette possono essere asintomatiche alla nascita. La VTF può coinvolgere i vasi somatici del soggetto essendo causa, prenatale o neonatale, di infarto cerebrale o trombosi dei vasi renali. Appare quindi molto importante ricercarla con cura nelle placente dei neonati, poiché la sua diagnosi identifica neonati a rischio di sviluppare patologie postnatali conseguenti a trombosi prenatali dei vasi somatici o a riduzioni del parenchima placentare funzionante. Se le sequele neurologiche sono le più frequenti nei soggetti affetti da VTF, si possono avere anche casi di ileo da meconio per coinvolgimento dei vasi intestinali o sindrome di Budd-Chiari per trombosi della vena cava o delle vene epatiche.

Microscopicamente le aree placentari lese somigliano a piccoli infarti placentari di vecchia data. Istologicamente i quadri variano in base all'età della lesione: progressivamente i vasi sottostanti alla sede di trombosi si occludono e i villi che li contengono diventano fibrosi e “avascolarizzati”. E' possibile osservare processi di ricanalizzazione del trombo e nella stessa placenta trombi in differenti stadi evolutivi. I criteri quantitativi per diagnosticare la VTF non sono univocamente definiti ma, sulla base delle correlazioni con il danno cerebrale neonatale, è stato suggerito che debbano esserci 10 o più piccoli foci (di almeno 3-5 villi cadauno) o almeno 45 villi totalmente avascolarizzati.

Ematoma intraplacentare, sottocoriale massivo, sottoamniotico. Ancora oggi l'ematoma intraplacentare (EI) viene il più delle volte identificato con il termine di “trombosi intervillare”, termine che non evidenzia la corretta natura della lesione. L'EI è una lesione caratterizzata dall'emorragia di sangue fetale nello spazio vascolare materno, conseguente alla rottura di uno o più villi coriali. Nel coagulo ematico (e successivamente nel trombo che si forma) il sangue fetale è frammisto a quello materno e distingue con chiarezza questo processo emorragico da lesione di strutture fetali dalle patologie del circolo vascolare materno che possono coinvolgere lo spazio intervillare placentare. Questa lesione può essere diagnosticata su uno striscio di sangue periferico materno con il test di Kleihauer-Betke, che può anche stimare la quantità di sangue fetale entrato nel circolo materno.

L'EI, definita anche “emorragia di Kline” quando osservata nelle sue fasi iniziali, può essere singolo o multiplo ed avere dimensioni molto variabili. Quelli piccoli (1-2 cm di diametro maggiore) sono frequenti (rilevati nel 36-48% delle placente) e non sono associati ad esiti perinatali sfavorevoli. Al contrario quelli multipli e di dimensioni maggiori si associano a emorragie materno-fetali di rilievo, con conseguente anemia fetale, ipoperfusione degli organi fetali, idropo feto-placentare, morte endouterina.

L'ematoma sottocoriale (ESC) differisce dall'EI per la sede di formazione (è sito al di sotto del piatto fetale della placenta). Quando massivo prende anche il nome di “mola di Breus” e produce una riduzione drammatica nella funzione placentare che esita in aborto spontaneo precoce o morte fetale intrauterina improvvisa sia nel secondo che nel terzo trimestre di gravidanza.

La rottura di un vaso coriale all'interno del piatto materno placentare realizza l'ematoma subamniotico (ESA), una raccolta di sangue fetale coagulato tra la base del sacco amniotico ed il piatto coriale. La raccolta di sangue in questa sede è, il più delle volte, un artefatto delle manovre del secondamento della placenta. In questo caso il sangue non è fuoriuscito da un vaso coriale rotto, non è coagulato ed è frammisto a cellule squamose del liquido amniotico. Al contrario nell'ESA è possibile identificare il vaso coriale rotto e il sangue fuoriuscito risulta coagulato se non già organizzato in trombo. La lesione, che può causare imponente anemizzazione fetale, può conseguire al posizionamento di cateteri intrauterini o elettrodi per la registrazione elettrocardiografica fetale o ad amniocentesi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Squier W. *Acquired damage to the developing brain: timing and causation.* Arnold, 2002
2. D.I. Graham D.I. & Landos P.L. *Greenfield's Neuropathology.* Arnold, 2002
3. Kraus F.T., Redline R.W., Gersell D.J., Nelson D.M., Dicke J.M. *Placental Pathology. Atlas of nontumor pathology N.3.* AFIP, 2003
4. Feess-Higgins A., Larroche J.C. *Development of the human foetal brain. An anatomical atlas.* INSERM CNRS Masson, 1987
5. Keeling J. *Fetal and Neonatal Pathology.* Springer, 2002