



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

CORSO DI LAUREA IN OSTETRICIA

Presidente Prof.ssa Alessandra Andrisani

TESI DI LAUREA:

Casistica monocentrica di anomalie di impianto placentare: dallo studio morfo-funzionale alla gestione della paziente

Relatore: Gent.ma Dott.ssa Galuppini Francesca

Correlatore: Dott.ssa Angela Guerriero

LAUREANDO: Matricola: 2011373, MORO ARIANNA

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Indice

<i>ABSTRACT</i>	1
Background.....	1
Scopo dello studio	1
Materiali e metodi.....	1
Risultati:	2
Conclusioni:.....	2
<i>INTRODUZIONE</i>	3
<i>SPETTRO DELLA PLACENTA ACCRETA</i>	5
Eziopatogenesi	5
Classificazione FIGO	7
Epidemiologia	9
Fattori di rischio	9
Prevenzione	11
Diagnosi prenatale	11
Ecografia.....	12
Risonanza magnetica	14
Biomarcatori	15
Diagnosi istopatologica	16
Patobiologia della PAS	18
<i>GESTIONE CLINICA E CHIRURGICA</i>	21
Tempistica del parto	23
Parto	24
Complicanze	25
Gestione dell'emorragia	26
Follow-up	27

Aree di ricerca	27
Devascolarizzazione pelvica e ballon	27
Management conservativo	28
<i>ASSISTENZA OSTETRICA.....</i>	29
Percorso nascita.....	29
Assistenza dell'accretismo placentare	30
Antepartum.....	31
Parto	33
Post-partum	34
<i>SCOPO DELLO STUDIO.....</i>	37
<i>MATERIALI E METODI</i>	39
Selezione della casistica.....	39
Analisi immunoistochimiche	39
Valutazione della vascolarizzazione	42
Analisi statistica.....	42
<i>RISULTATI</i>	43
Caratteristiche clinico-patologiche	43
Caratterizzazione dell'infiltrato infiammatorio	46
Caratterizzazione della vascolarizzazione	50
<i>DISCUSSIONE.....</i>	51
<i>CONCLUSIONE.....</i>	57
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	59

ABSTRACT

Background

Lo spettro della placenta accreta (PAS) è una condizione di anomala invasione placentare che comprende placenta accreta, increta e percreta ed è una delle principali cause di grave morbilità e mortalità materna. La diagnosi di PAS viene fatta sulla base dell'esame istopatologico ed è caratterizzata dall'assenza di decidua e dalla presenza di villi coriali direttamente adiacenti alle fibre miometriali.

Scopo dello studio

Come obiettivi lo studio si propone di:

- valutare su tessuto biologico la vascolarizzazione e lo *status* infiammatorio di una casistica di PAS monoistituzionale e confrontarli con tessuti placentari sani.
- correlare i risultati ottenuti con i dati clinico/strumentali disponibili;
- valutare il peso dei classici fattori di rischio per PAS nella casistica ed eventualmente identificarne di nuovi.

Materiali e metodi

Lo studio è spontaneo, monocentrico, osservazionale, retrospettivo e trasversale. La casistica è raccolta attingendo ai database della UOC di Anatomia Patologica. Si utilizzano metodiche di laboratorio quali valutazione micrometrica, morfometrica, e immunoistochimica (immunoreazioni per CMV, CD3, CD8, CD4, CD 56, CD163 e beta-catenina) sui campioni della serie in esame. La positività immunoistochimica per CD3, CD4, CD8, CD56 e CD163 è stata valutata

considerando il numero assoluto di cellule infiammatorie mononucleate esprimenti l'antigene per unità micrometrica (400x) al microscopio ottico. L'immunoreazione per beta-catenina è stata valutata come percentuale (%) di cellule trofoblastiche con intensa positività di membrana in sede di fronte invasivo. I dati immunohistochimici sono stati poi correlati con le caratteristiche clinico-patologiche rilevate.

Risultati:

I risultati delle analisi istologiche hanno evidenziato maggiore espressione di cellule immunitarie, prevalentemente macrofagi con polarizzazione M2 (CD163) e cellule T (CD3, CD8), nell'interfaccia miometrio-placentare dei casi di PAS. In particolare, le cellule infiammatorie mostrano una localizzazione preferenziale in sede di parete dei vasi miometriali con trasformazione trofoblastica incompleta. L'espressione di beta-catenina è risultata significativamente ridotta nei nostri casi di PAS. Il nostro studio conferma la maggiore presenza di macrofagi CD163+ nei casi di PAS, risultando anche la caratteristica indipendentemente più correlata alla presenza di accretismo. Lo studio conferma l'associazione tra PAS e fattori di rischio come il numero di tagli cesarei e la presenza di placenta previa. Inoltre, emerge anche un'associazione tra gravidanza insorta tramite PMA e accretismo.

Conclusioni:

Le analisi immunohistochimiche dimostrano che i processi patobiologici alla base dello sviluppo di PAS siano comuni e identifichino nella neoangiogenesi con alterata vascolarizzazione e nella risposta infiammatoria polarizzata i meccanismi più coinvolti.

INTRODUZIONE

Lo spettro della placenta accreta (PAS) è una condizione di anomala invasione placentare, che comprende la placenta accreta, increta e percreta. L'ipotesi più accreditata per quanto riguarda l'eziologia della PAS consiste in un difetto dell'interfaccia tra miometrio ed endometrio, che porta ad un fallimento della normale decidualizzazione, consentendo quindi un'anomala infiltrazione dei villi di ancoraggio placentare e del trofoblasto. La morbilità e mortalità sono elevate, in quanto possono verificarsi emorragie gravi che richiedono un'assistenza intensiva e tempestiva. Sebbene la valutazione ecografica sia importante, l'assenza di reperti ecografici non preclude una diagnosi di PAS, pertanto i fattori di rischio rimangono ugualmente importanti come predittori di questa patologia. Esistono diversi fattori di rischio per lo spettro della placenta accreta, il più comune è un precedente parto cesareo, con l'incidenza di PAS che aumenta all'aumentare del numero di precedenti cesarei. La diagnosi prenatale è fortemente raccomandata perché gli outcome sono migliori quando il parto viene in una struttura di assistenza materna di alto livello. Si raccomanda inoltre che le pazienti con diagnosi o sospetto di PAS facciano riferimento a centri di alto livello durante tutta la gravidanza, in particolare prima dell'inizio del travaglio o del sanguinamento. L'approccio più diffuso per la PAS è un taglio cesareo, con successiva isterectomia, evitando di incidere e/o rimuovere la placenta (i tentativi di rimozione della placenta sono associati ad un rischio significativo di emorragia). La gestione ottimale prevede un'assistenza standardizzata con un team multidisciplinare competente nella gestione della PAS.

(1)

SPETTRO DELLA PLACENTA ACCRETA

Lo spettro della placenta accreta (PAS) è un termine usato per descrivere l'aderenza anomala e l'invasione anomala della placenta nella parete uterina durante la gravidanza (2).

Il termine accreta deriva dal latino *ac* + *crescere*, "crescere da adesione o coalescenza", "aderire o attaccarsi a".

Nella gravidanza normale, una blastocisti si impianta nell'endometrio e, dopo il parto, la placenta si stacca dall'utero. Nello spettro della placenta accreta, la placenta si forma in un sito di interruzione tra l'endometrio e il miometrio, prevenendo il fisiologico distacco placentare (3). Il principale problema clinico si verifica quando la placenta non si stacca normalmente dall'utero dopo la nascita del feto, portando spesso a un grave sanguinamento (4).

Questa condizione è associata ad un aumento della morbilità e mortalità materna a causa dell'alto rischio di grave emorragia e della probabile necessità di isterectomia al momento della nascita (2).

Eziopatogenesi

La biologia molecolare alla base della PAS è un processo complesso che richiede ulteriori ricerche, in termini di angiogenesi, proliferazione, infiammazione e invasione. Esiste un numero limitato di studi che hanno realmente contribuito alla comprensione della biologia molecolare della PAS (5).

Lo spettro della placenta accreta deriva dall'assenza della normale decidua basale, di solito da traumi chirurgici (es. taglio cesareo), in modo tale che il trofoblasto si attacchi o invada il miometrio esposto (4).

Nelle gravidanze non complicate da placenta accreta infatti il trofoblasto invade l'endometrio fino allo strato di Nitabuch (strato spugnoso della decidua basale). L'associazione con un precedente taglio cesareo è causata dalla mal riparazione dell'endometrio e/o della decidua basale. Con la successiva gravidanza si assiste ad un'anomala invasione placentare in quanto il trofoblasto non incontra lo strato spugnoso della decidua e il relativo segnale di stop dell'invasione. Nella valutazione istopatologica infatti si evidenzia l'assenza della decidua (6). Microscopicamente i villi placentari sono ancorati alle fibre muscolari, piuttosto che alle cellule deciduali. La carenza deciduale impedisce la normale separazione della placenta dopo il parto.

Le sindromi accrete però non sono solo causate da un'alterazione anatomica. Le prove indicano che i citotrofoblasti possono controllare l'invasione deciduale attraverso fattori quali l'angiogenesi e l'espressione dei fattori di crescita. Infatti i campioni di tessuto di pazienti con sindromi accrete hanno evidenziato "iperinvasività" rispetto a campioni con previa non complicata. La distribuzione dei grandi vasi è diversa da quella osservata in caso di placenti non accrete. Come descritto da Benirschke *et al*, nella maggioranza dei casi vi è un difetto endometriale costituzionale. L'aumento del rischio causato da un precedente trauma uterino (per esempio il parto con taglio cesareo) può essere parzialmente spiegato da un aumento della vulnerabilità della decidua all'invasione del trofoblasto in seguito all'incisione della decidua (7).

Sono state recentemente studiate le proteine legate alla neovascolarizzazione, segno patologico distintivo nei casi di spettro della placenta accreta. L'estensione della neovascolarizzazione è strettamente collegata alla massiccia perdita di sangue intraoperatoria. Lo studio dei ruoli regolatori delle proteine associate alla vascolarizzazione può migliorare la comprensione della patologia. La periostina (POSTN) in particolare ha mostrato un'espressione più elevata nella PAS rispetto alle placente normali. La sovra-espressione di POSTN nelle cellule endoteliali ha promosso la proliferazione cellulare, la mobilità e l'angiogenesi endoteliale. Questa proteina potrebbe quindi essere associata ad un aumento dell'angiogenesi, ed essere utilizzata come marcatore molecolare per una significativa perdita di sangue intraoperatoria (8).

Classificazione FIGO

Gli esiti materni dipendono dall'identificazione della condizione prima o durante il parto e, in particolare, dalla diagnosi differenziale tra le sue forme di anomala aderenza (placenta accreta) e anomala invasione (placenta increta e percreta). Tuttavia, una stima accurata della sua prevalenza e dei suoi esiti è attualmente problematica a causa del diverso utilizzo di criteri clinici per definirla alla nascita e della mancanza di un esame patologico dettagliato nella maggior parte delle casistiche. È stata prodotta nel 2019 una nuova classificazione della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) che dovrebbe migliorare le future revisioni sistematiche e meta-analisi e fornire dati epidemiologici più accurati (9).

La classificazione prevede tre gradi di patologia, con criteri sia clinici che istologici:

- Placenta accreta: al parto vaginale si assiste ad un mancato distacco della placenta dopo somministrazione di ossitocina e trazione controllata del cordone. I tentativi di rimozione manuale provocano un forte sanguinamento che richiede procedure meccaniche o chirurgiche. Macroscopicamente l'utero non mostra distensioni sul letto placentare. Istologicamente, i campioni del letto placentare provenienti da isterectomia mostrano aree con assenza di decidua tra i villi e il miometrio, con i villi placentari attaccati direttamente al miometrio
- Placenta increta: macroscopicamente la placenta presenta delle aree di colorazione bluastro o viola con distensione e iper-vascularizzazione dell'area. L'eventuale trazione controllata del cordone determina la trazione dell'utero verso l'interno (dimple sign). Istologicamente il campione di isterectomia, o di resezione miometriale parziale dell'area, mostra villi placentari all'interno delle fibre muscolari e talvolta nel lume delle arterie radiali o arcuate.
- Placenta percreta: è la forma più invasiva, differenziata a sua volta in tre gradi
 - o Limitata alla sierosa uterina: macroscopicamente si hanno dei reperti anomali nella superficie uterina, il tessuto placentare infatti arriva fino alla sierosa uterina, senza toccare nessun altro organo.
 - o Con invasione della vescica: i villi placentari invadono la vescica, ma non altri organi. Istologicamente il tessuto villosa supera la sierosa uterina invadendo il tessuto della parete vescicale o l'urotelio.

- Con invasione di altri tessuti/organi pelvici: i villi placentari invadono il legamento largo, la parete vaginale, la parete laterale pelvica o qualsiasi altro organo pelvico (con o senza invasione della vescica).

Epidemiologia

L'incidenza dello spettro della placenta accreta è aumentata di un fattore di circa 8 dagli anni '70, probabilmente a causa dell'aumento del parto cesareo. I dati dei centri di riferimento suggeriscono che la placenta accreta si sia verificata in circa 1 parto su 4000 negli anni '70, 1 parto su 2500 negli anni '80, e più recentemente da 1 su 533 a 1 su 730 (4)

I dati riguardanti l'incidenza di PAS negli ultimi anni infatti sono molto variabili. Uno studio del 2016 condotto negli Stati Uniti tra il 1998 e il 2011, utilizzando il *National Inpatient Sample*, ha rilevato che il tasso complessivo di placenta accreta è di 3,7 su 1000 donne (1 su 270) (10). Mentre un altro studio pubblicato nel 2015 condotto anch'esso negli Stati Uniti tra il 2008 e il 2011, utilizzando i dati provenienti dall'*Assessment of Perinatal EXcellence data set*, rileva un tasso di PAS in 1 su 731 nascite (11).

Fattori di rischio

Esistono diversi fattori di rischio per lo spettro della placenta accreta. La placenta previa (placenta che copre totalmente o parzialmente l'orifizio uterino interno) e il taglio cesareo sono i più noti fattori di rischio per placenta accreta. Le donne con numero crescente di precedenti parti cesarei hanno maggiori probabilità di avere

una placenta accreta; così come le donne con placenta previa. Esaminando poi i due fattori di rischio combinati, con donne aventi sia placenta previa, sia due o tre precedenti cesarei, si ha un OR aggiustato per accreta rispettivamente di 4,9 o 7,7 (12).

Il rischio di accreta con placenta previa tra le donne che hanno subito un precedente taglio cesareo è dell'11% dopo una procedura, del 40% dopo due procedure, e del 61% dopo tre procedure (4).

Il fattore di rischio più significativo per PAS quindi è la combinazione di un precedente taglio cesareo e di placenta previa. Altri importanti fattori di rischio includono: precedente storia di PAS, scar pregnancy, embolizzazione dell'arteria uterina, aderenze uterine (13).

Lo spettro della placenta accreta può verificarsi dopo qualsiasi procedura o manipolazione che danneggi l'endometrio, inclusi curetage uterino, miomectomia, ablazione endometriale, embolizzazione dell'arteria uterina, o rimozione manuale della placenta. Uno studio pubblicato nel 2018, condotto in Australia tra il 2003 e il 2012, valuta l'associazione tra precedenti procedure ginecologiche invasive e il rischio successivo di PAS. In particolare sono state valutate: laparoscopia ginecologica con strumentazione dell'utero, isteroscopia (compresa l'isteroscopia operativa), curetage con aspirazione e ablazione endometriale. Si evince che le donne con una storia di precedenti procedure ginecologiche invasive hanno maggiori probabilità di sviluppare placenta accreta. Il rischio relativo infatti è di 1.5 per una procedura, 2.7 per due procedure e 5,1 per tre o più procedure. Secondo

questo studio la PAS è anche positivamente associata all'età materna, all'ipertensione, parti multipli e uso di tecnologie per la riproduzione assistita (14).

È stato segnalato inoltre che la PAS si verifica nel 2% delle gravidanze dopo una lisi isteroscopica di aderenze intrauterine. Uno studio condotto in Cina si proponeva di analizzarne gli outcome riproduttivi (15).

È quindi importante valutare con attenzione anche questi tipo di fattori di rischio, finora considerati marginali.

Come rilevato in uno studio condotto negli Stati Uniti pubblicato nel 2015, molte donne con PAS non corrispondono i tradizionali fattori di rischio. In particolare dalle analisi di questo studio risulta che il 18% delle donne con PAS erano nullipare, e il 37% non aveva avuto un taglio cesareo precedente (11).

Prevenzione

La prevenzione della PAS si applica in primo luogo nella prevenzione del primo taglio cesareo, e in secondo luogo incoraggiando il parto vaginale post taglio cesareo (VBAC). Altri metodi di prevenzione riguardano modificazioni della tecnica chirurgica e l'uso metodi per promuovere la rivascolarizzazione (6).

Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale aiuta nella pianificazione del luogo, dei tempi e del personale del parto (16). Infatti la diagnosi precoce di placentazione anomala è preferibile al fine di coordinare la pianificazione della nascita con un team collaborativo interprofessionale all'interno di un centro di assistenza perinatale di alto livello (2).

Le donne con i principali fattori di rischio clinico per lo spettro della placenta accreta (es: precedenti tagli cesarei, placenta previa, altri interventi chirurgici uterini) devono essere sottoposte a una valutazione diagnostica da parte di un medico esperto in questa condizione (4).

La diagnosi prenatale di PAS richiede un alto indice di sospetto. Il primo passo è identificare i fattori di rischio materno. È dimostrato che gli esiti perinatali migliorano significativamente quando la PAS viene diagnosticata in fase prenatale, tuttavia un'ampia percentuale di PAS rimane non diagnosticata fino al parto (13).

Si stima che solo il 53% delle donne con PAS arrivi al parto con una diagnosi prenatale, questo è dovuto al fatto che molte donne non corrispondono ai tradizionali fattori di rischio finora identificati per lo spettro della placenta accreta.

Ecografia

L'ecografia è la modalità di imaging preferita per la diagnosi prenatale di PAS, e può essere altamente accurata se eseguita da un medico esperto. Infatti si raccomanda che le pazienti con fattori di rischio maggiori per PAS siano sottoposte a esami di imaging ecografico dedicato con un operatore esperto nella diagnosi prenatale di PAS. La PAS può essere diagnosticata tramite ecografia già nel primo trimestre (13).

L'ecografia ostetrica nel secondo o terzo trimestre di gravidanza è il cardine della diagnosi prenatale, e sono ben descritte in letteratura le anomalie suggestive di PAS. Le pazienti che hanno avuto un precedente taglio cesareo potrebbero trarre beneficio dalla visualizzazione precoce (prima delle 10 settimane gestazionali) del

sito di impianto, con l'identificazione di un'eventuale gravidanza con l'embrione impiantato nel miometrio della precedente cicatrice (scar pregnancy) (4).

L'ecografia è stata riportata avere una sensibilità e specificità che variano dall'80% al 90% (4). Nelle donne a rischio l'ecografia in scala di grigi è piuttosto sensibile, sebbene l'ecografia a colori sia la più predittiva. È importante ricordare che i reperti ecografici descritti in letteratura hanno quasi sempre descritto solo l'impianto anteriore della placenta nel segmento uterino inferiore, solitamente sopra una cicatrice di taglio cesareo (16)

I marcatori ecografici comprendono: lacune vascolari multiple, perdita della zona retro-placentare ipoecogena, anomalie dell'interfaccia tra utero e sierosa vescicale, spessore miometriale retro-placentare inferiore a 1 mm, aumento della vascolarizzazione placentare e osservazione di vasi a ponte che collegano la placenta e la vescica (17).

È stato riportato che gli ultrasuoni hanno una sensibilità superiore al 90% per la diagnosi di accreta. È dimostrato che gli studi precedenti possono essere soggetti a bias a causa di singoli osservatori esperti, consapevoli del sospetto di accreta, e a conoscenza dei fattori di rischio della paziente. Andando a valutare ecograficamente le pazienti senza essere a conoscenza delle condizioni cliniche la sensibilità cala. In particolare si ha una sensibilità del 53,5%, specificità dell'88%, valore predittivo positivo pari a 82,1%, valore predittivo negativo di 64,8% e accuratezza di 64,8%. Secondo questo studio i veri positivi hanno maggiori probabilità di aver lacune placentari, perdita di spazio libero retro-placentare o anomalie al color Doppler. L'ecografia per la diagnosi prenatale di placenta accreta

può non essere così sensibile come precedentemente indicato (18). Inoltre è dimostrato che non conoscendo dati clinici l'ecografia ha una significativa variabilità inter-osservatore per la diagnosi di placenta accreta. La precisione varia infatti dal 55,9% al 76,4% (19).

Risonanza magnetica

La diagnosi di PAS con la risonanza magnetica (MRI) avviene attraverso la valutazione di criteri precisi, quali: la presenza di bande T2 intraplacentari scure, rigonfiamento del miometrio, aumento della vascolarizzazione, e miometrio indistinto, perdita dell'interfaccia miometrio-placentare T2 scura e miometrio sottile. La sensibilità, specificità e accuratezza della risonanza magnetica e dell'ecografia non sono significativamente differenti (20).

Una revisione sistematica pubblicata nel 2014 con l'obiettivo di valutare le prestazioni della risonanza magnetica attesta una sensibilità del 94,4% e una specificità dell'84%. Inoltre si dimostra che la risonanza magnetica ha avuto un'elevata accuratezza predittiva nel valutare sia la profondità che la topografia dell'invasione placentare. La risonanza magnetica è estremamente accurata nella diagnosi dei disturbi della placentazione invasiva. L'ecografia e la risonanza magnetica hanno un'accuratezza predittiva comparabile (21)

Altri studi confermano che l'ecografia e la risonanza magnetica hanno un'accuratezza simile nella diagnosi di PAS. Una revisione sistematica condotta in Brasile e pubblicata nel 2022 suggerisce che in un contesto con un'elevata prevalenza di fattori di rischio la scelta della modalità di imaging per lo screening

iniziale della PAS dovrebbe dipendere dalla disponibilità delle attrezzature e dall'esperienza dell'esaminatore (22).

Prevedere la gravità della PAS è fondamentale per personalizzare la pianificazione dell'assistenza alla nascita. Un recente studio ha verificato se l'analisi della risonanza magnetica (MRI) pesata in T2 può predire i casi gravi distinguendo tra sottotipi istopatologici (facendo riferimento alla classificazione FIGO) in epoca prenatale. I risultati dimostrano un potenziale predittivo elevato per identificare casi gravi di PAS (23).

Tuttavia i referti probabilmente sopravvalutano l'accuratezza poiché la risonanza magnetica viene eseguita solo quando risulta esserci un rischio molto alto dopo la valutazione ecografica. In particolare viene usata in casi di placenta posteriore o per valutare la potenziale invasione della vescica. Bisogna anche considerare che si tratta di uno strumento costoso e che richiede competenze nella diagnosi non ampiamente disponibili (4).

La risonanza magnetica può essere dunque considerata un valido strumento in aggiunta all'ecografia per definire l'anatomia, il grado di invasione, e il possibile coinvolgimento ureterale; ma attualmente non è raccomandata di routine (13).

Biomarcatori

Sono stati studiati diversi biomarcatori sierici diagnostici nella PAS, tra cui la gonadotropina corionica umana (HCG), la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), e l'alfa-fetoproteina (AFP). Hanno mostrato affidabilità variabile, e variabilità della misurazione a seconda dell'età gestazionale del

campionamento. Al momento non esiste un biomarcatore sierico sensibile per la placentazione invasiva (5).

Uno studio pubblicato nel 2014, con l'obiettivo di determinare le differenze delle analisi sieriche del primo trimestre tra i casi di placenta previa con e senza accreta, attesta che i livelli di PAPP-A nei casi di accreta sono significativamente maggiori rispetto ai casi di non-accreta. I livelli di PAPP-A nel primo trimestre possono dunque essere utili per identificare gravidanze ad alto rischio di PAS (24).

Uno studio pubblicato nel 2015 attesta che elevati livelli di PAPP-A, MS-AFP e un precedente parto cesareo sono associati ad un'aderenza patologica della placenta tra le donne con placenta previa. In particolare tra le donne multipare con placenta previa, valori di PAPP-A superiori a 2.63 MoM conferiscono un rischio 9 volte superiore di PAS, indipendentemente da un precedente taglio cesareo; e un aumento del rischio di PAS. Di 23 e 36 volte con l'associazione di uno e due precedenti tagli cesarei (25).

Un altro studio condotto nel 2016 dimostra come i livelli di peptide natriuretico cerebrale (ProBNP) possano predire anomalie di adesione placentare (26).

Diagnosi istopatologica

La diagnosi di PAS viene posta sulla base dell'esame istopatologico ed è caratterizzata dall'assenza della decidua e dai villi coriali direttamente adiacenti alle fibre miometriali (5)

La colorazione istochimica per ematossilina-eosina è sufficiente per la diagnosi; tuttavia è possibile avvalersi di colorazioni immunohistochimiche dirette contro gli antigeni Citocheratine pool (per l'identificazione delle cellule del trofoblasto) e Actina muscolo-liscio o Desmina (per la marcatura delle cellule miometriali).

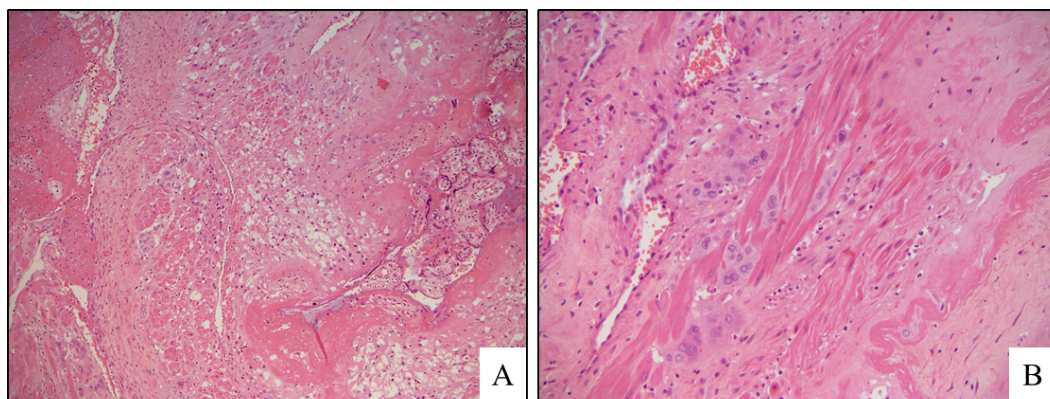


Figura 1: Sezioni istologiche di placenta accreta. Si nota l'assenza di decidua e il diretto contatto dei villi coriali con il miometrio (A). Ingrandimento di cellule del trofoblasto frammiste a cellule miometriali (B). Colorazione istochimica per ematossilina – eosina; ingrandimento 100x (A) e 200x (B).

Il materiale operatorio in sospetto di PAS deve essere ampiamente campionato secondo protocolli standard internazionali (27).

Protocollo di campionamento suggerito:

1. Esame della placenta: prelevare quattro sezioni a tutto spessore del disco placentare, una per ogni quadrante. Queste sezioni devono rappresentare la placenta, non l'interfaccia utero-placentare. Eventuali lesioni focali, come infarti o ematomi, devono essere rappresentati. L'emorragia retroplacentare deve essere rappresentata in altre cassette per valutare la presenza di un distacco. Prendere una cassetta che rappresenta il cordone e una cassetta che rappresenta le membrane libere e del corion sottostante, della decidua vera

- e del miometrio non impiantato fino alla sierosa (questa è più spesso la parete posteriore dell'utero).
2. Cervice/segmento uterino inferiore (LUS): prelevare due sezioni di cervice o LUS per rappresentare la placenta previa e l'esocervice (se presente).
 3. Interfaccia invasiva: le sezioni dell'area di placenta accreta e l'invasione della parete miometriale devono essere mappate e confermate istologicamente. Le aree di invasione profonda e superficiale devono essere rappresentate, in quanto mostrano l'eventuale relazione con la cicatrice del parto cesareo precedente e consentono di quantificare altre caratteristiche di impianto anomalo come invasione venosa, trofoblasto infiltrante, infiammazione e invasione trofoblastica delle arteriole uterine sottosierose. Prelevare sezioni di aree che mostrano una brusca transizione da un miometrio spesso a uno sottile, piuttosto che sezioni random di regioni assottigliate del segmento uterino inferiore. Questo approccio ha maggiori probabilità di individuare la cicatrice del taglio cesareo.
 4. L'ubicazione delle sezioni deve essere indicata sulle fotografie del campione. Si può scegliere di scattare una fotografia di mappatura aggiuntiva con le biocassette posate sopra le fette per indicare le aree campionate.

Patobiologia della PAS

La biologia molecolare alla base della PAS è un processo complesso che richiede ulteriori ricerche, soprattutto in campo di angiogenesi, proliferazione e infiammazione/invasione.

Alcuni Autori hanno paragonato l'invasione nella PAS al rimodellamento del tessuto intorno ai carcinomi dove il trofoblasto adotta un fenotipo di cellula staminale o subisce una transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) (28).

Ad esempio, in entrambi i casi, il microambiente ipossico svolge un ruolo importante nel promuovere l'espressione di fattori angiogenici come il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) che stimola la proliferazione di nuovi vasi sanguigni. Inoltre, in entrambi i casi, l'espressione delle metalloproteinasi di matrice (MMPs) è over-regolata, facilitando la degradazione dei componenti della matrice extracellulare e promuovendo la migrazione e l'invasione delle cellule.

Un'altra somiglianza è il coinvolgimento delle cellule immunitarie nella regolazione di questi processi. Nel caso della PAS, le cellule immunitarie, come le cellule *natural killer* uterine (uNK) e i macrofagi sono reclutati nel sito di impianto e svolgono un ruolo significativo nel rimodellamento della vascolarizzazione uterina e nel promuovere l'invasione del trofoblasto. Analogamente, nelle metastasi tumorali, le cellule immunitarie possono promuovere o inibire la crescita e l'invasione del tumore e quindi possono essere un potenziale bersaglio per un intervento terapeutico (29).

Un modello alternativo ma non contrapposto vede la propagazione di PAS al di fuori del sito di pregresso taglio cesareo come la conversione trofoblastica della vascolarizzazione miometriale in modo simile a quello dell'impianto normale. Coerentemente con questo modello, il rimodellamento da parte dei trofoblasti dei vasi miometriali della parete esterna costituirebbe esso stesso una componente di PAS (30).

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso una possibile correlazione tra infezioni virali e sviluppo di PAS. È stata avanzata l'ipotesi che vi fosse un rapporto tra PAS e infezione peri-concepimento da parte di SARS-CoV2 (31).

Donne affette da COVID-19 poco prima della gravidanza o durante il primo trimestre sembrano mostrare cambiamenti patologici nell'interfaccia feto-materna e nell'endometrio con implicazioni nella decidualizzazione, nella placentazione e nell'invasione del trofoblasto. Non è noto se queste modificazioni siano dovute alla viremia SARS-CoV-2 o da un'accentuata risposta infiammatoria associata a COVID-19. Il processo di placentazione inizia subito dopo l'impianto, quando le cellule del trofoblasto iniziano a invadere la decidua e la parete uterina. Il virus SARS-CoV-2 si lega al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2), espresso nell'endometrio umano. La sua inattivazione può provocare un'alterazione della decidualizzazione, come dimostrato in studi in vitro. Oltre al recettore ACE-2, la formazione di una decidua normale richiede determinati livelli di marcatori immunitari e il processo di invasione dei trofoblasti normali è regolato dall'equilibrio tra le citochine antinfiammatorie e proinfiammatorie della decidua. Una volta che SARS-CoV-2 si lega a ACE-2, questo recettore potrebbe down-regolarsi, suscitando una cascata di reazioni infiammatorie che (se presenti nell'endometrio nelle prime fasi della gravidanza) potrebbero alterare l'equilibrio immunitario necessario per la normale decidualizzazione e l'invasione del trofoblasto.

Ulteriori studi saranno necessari per valutare come i differenti fattori di rischio influiscano nello sviluppo di PAS, in particolar modo a livello di infiammazione e anomalie della vascolarizzazione.

GESTIONE CLINICA E CHIRURGICA

Sebbene lo spettro della placenta accreta sia aumentando di frequenza, dati di alta qualità per guidare la gestione sono scarsi. Sono stati condotti pochi studi clinici randomizzati e la maggior parte delle informazioni deriva da studi di coorte, serie di casi e opinioni di esperti. Di conseguenza i medici utilizzano vari approcci per molti aspetti della cura.

Nel 2015 l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e la Society for Maternal Fetal Medicine hanno sviluppato un sistema di assistenza materna standardizzato e appropriato al rischio per le strutture, basato sulla regione e sull'esperienza del personale medico, per ridurre la morbilità e mortalità materna complessiva negli Stati Uniti. Lo spettro della placenta accreta è considerato una condizione ad alto rischio, con gravi morbilità associate, quindi ACOG e la Society for Maternal Fetal Medicine raccomandano che queste pazienti ricevano cure di alto livello in centri specializzati (1).

Uno studio di coorte retrospettivo pubblicato nel 2015 ha confrontato un trattamento standardizzato multidisciplinare con un trattamento caso per caso non multidisciplinare. Di 90 pazienti con diagnosi di placenta accreta, 57 (63%) hanno ricevuto un trattamento multidisciplinare e 33 (37%) un trattamento non multidisciplinare. Il gruppo multidisciplinare ha avuto più casi di placenta percreta, ma minor tasso di emorragia, trasfusioni e parti in emergenza. Gli outcome neonatali furono simili in entrambi i gruppi. L'istituzione di un approccio standardizzato svolto da un team multidisciplinare è associato ad outcome migliori,

in particolare nei casi di invasione placentare più aggressiva (incretata e percretata), se confrontato con uno storico approccio non multidisciplinare (32).

Si raccomanda quindi che le pazienti con sospetto spettro di placenta accreta siano indirizzate a un centro con competenza ed esperienza multidisciplinare. Il parto in questi centri è associato a tassi inferiori di emorragia e altre complicazioni rispetto a centri di primo livello (4).

Le competenze multidisciplinari possono includere la medicina materno-fetale, la chirurgia ginecologica, l'oncologia ginecologica, l'anestesia, la medicina trasfusionale, la radiologia interventistica, la traumatologia e la chirurgia vascolare, l'urologia e la presenza di interventisti, neonatologi e personale ostetrico-infermieristico specializzato. È fondamentale che la banca del sangue sia in grado di effettuare trasfusioni con più tipi di emoderivati. È consigliato anche l'uso di check list preoperatorie, simulazioni e lezioni di gruppo. È da prendere in considerazione anche il trasferimento in tali centri di donne che ricevono una diagnosi di PAS al momento della laparotomia, se l'intervento può essere ritardato in modo sicuro (33).

Non è dimostrata l'efficacia di evitare rapporti sessuali o gli esami cervicali in donne con PAS, tuttavia queste misure sono efficaci nei casi di placenta previa, condizione che favorisce la comparsa di accretismo. Il riposo a letto è spesso raccomandato in caso di sanguinamento, sebbene non sia nota l'influenza sugli esiti della gravidanza. La maggior parte dei centri ricovera solo le donne con sanguinamento o minaccia di travaglio, ma alcuni ammettono tutte le donne dalla

metà del terzo trimestre. La decisione del ricovero dipende anche dall'assistenza che la donna ha in casa e dalla distanza dall'ospedale (4).

Tempistica del parto

Una sfida importante è determinare la tempistica appropriata del parto per bilanciare i rischi neonatali di parto pretermine con un parto programmato pretermine; contro il rischio di sanguinamento materno o travaglio che porta a un intervento chirurgico d'urgenza. Gli studi che valutano l'equilibrio tra i rischi materni e fetali/neonatali legati alla gestione dell'attesa rispetto al parto pretermine hanno rilevato che il parto pianificato tra la 34esima e 35esima settimana di gestazione ottimizza i risultati (34).

Le donne con PAS e due o più precedenti tagli cesarei sono a maggior rischio di parto urgente. In tali donne può essere ragionevole programmare il parto prima del periodo standard di 34-35 settimane gestazionali (35). Il parto anticipato può essere giustificato anche nelle donne in travaglio, con sanguinamento o con altre complicazioni; e l'amniocentesi per valutare la maturità polmonare fetale non è necessaria. Il parto può essere ragionevolmente ritardato a 35 o 36 settimane di gestazione nelle pazienti asintomatiche, in cui i risultati di imaging suggeriscono un basso rischio di placenta accreta (4).

I neonati nati tra la 34esima e la 36esima settimana di gestazione (late preterm) corrono un rischio maggiore di esiti avversi respiratori e di altro tipo rispetto a quelli nati dalle 37 settimane di gestazione. In tutti i casi di parto pretermine programmato alla madre devono essere somministrati glucocorticoidi (12 mg di betametasone somministrati per via intramuscolare da 2 a 7 giorni prima del parto e ripetuti dopo

24h dalla prima somministrazione) per migliorare la maturità polmonare del feto. La somministrazione di betametasona riduce il tasso di complicanze respiratorie neonatali (36).

Parto

Come già ricordato, il parto dovrebbe avvenire in un centro con un team multidisciplinare esperto nella cura della condizione e con una banca del sangue con la capacità di trasfusioni massicce. La gestione raccomandata delle pazienti con sospetto spettro di placenta accreta prevede che il parto avvenga tramite taglio cesareo pianificato e successiva isterectomia, con la placenta lasciata in situ. Tuttavia, la gestione chirurgica può essere individualizzata.

L'intervento deve essere eseguito in una sala operatoria ben equipaggiata, con personale esperto, e il team di anestesisti deve avere familiarità con la gestione delle pazienti ostetriche nel contesto di una grave emorragia.

È importante effettuare una consulenza preoperatoria specifica con la paziente, che dovrebbe includere la discussione dei rischi posti dallo spettro della placenta accreta, incluso il rischio di emorragia massiva, complicanze legate agli interventi chirurgici e l'isterectomia.

È dimostrato che donne con placenta morbosamente aderente che necessitano di un parto in emergenza-urgenza hanno outcome peggiori rispetto a donne con parto programmato. Dovrebbe quindi essere stilato per ogni struttura un piano di emergenza nel caso in cui sia indicato un intervento tempestivo.

È raccomandato comunque il posizionamento di un accesso venoso di grosso calibro e si dovrebbe prendere in considerazione l'accesso venoso centrale.

Si consiglia un'incisione addominale che eviti la placenta, precedentemente identificata tramite ecografia. Solitamente la placenta e il cordone ombelicale vengono lasciati in sito, in quanto si è visto essere associata una minore perdita ematica quando non c'è alcun tentativo di rimozione della placenta.

La rimozione della placenta può essere presa in considerazione nelle pazienti con basso rischio di placenta accreta e che desiderano fortemente mantenere la fertilità. Se la placenta non si separa facilmente dall'utero o c'è sanguinamento deve essere intrapresa l'isterectomia (4).

Complicanze

I rischi materni associati alla PAS sono significativi, tra cui: emorragia, isterectomia e morte. I rischi fetali e neonatali sono principalmente il risultato di un parto prematuro (34).

Il potenziale sanguinamento è correlato al grado in cui la placenta ha invaso il miometrio, all'area di aderenza anormale coinvolta, e alla presenza o assenza di invasione nei tessuti extra-uterini come la vescica o i tessuti parametrici. Altre complicanze meno frequenti sono: la lesione ureterale, la fistola vescicovaginale e il ricorso a un secondo intervento (4).

Uno studio condotto negli Stati Uniti tra il 2008 e il 2011 con l'obiettivo di descrivere gli outcome tra le donne affette da PAS, rivela che le donne con sospetta PAS in epoca prenatale hanno avuto esiti peggiori facendo riferimento a percentuali

di emorragia (33%), isterectomia (92%) e ricovero in terapia intensiva (39%), rispetto alle donne senza diagnosi di PAS in epoca prenatale. È quindi probabile che le PAS più aggressive siano diagnosticate con più facilità a causa della maggiore invasione dei tessuti (11).

Gestione dell'emorragia

Nel contesto dell'emorragia intraoperatoria, le misure chiave includono l'espansione del volume ematico, la trasfusione di sangue, e la correzione della coagulazione (4).

Per ridurre la frequenza di gravi emorragie e migliorare gli esiti materni è da incoraggiare l'uso di un protocollo di trasfusione massiva, un esempio del quale è stato proposto nel 2015 da E. Main, e si compone di 13 punti. Il protocollo è multidisciplinare e progettato per diffondere una cultura della sicurezza. I dettagli specifici del protocollo però vanno adattati alle risorse di ogni unità operativa (37).

Uno studio che ha coinvolto pazienti traumatizzati con grave emorragia ha confrontato la somministrazione di plasma, piastrine e globuli rossi in un rapporto 1:1:1 con la loro somministrazione in un rapporto 1:1:2. Non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra i gruppi negli esiti primari della mortalità complessiva a 24h o a 30 giorni, ma il rapporto 1:1:1 ha determinato un tasso inferiore di morte per emorragia nelle prime 24h (38).

In un altro studio randomizzato che ha coinvolto donne con emorragia post-partum (il 9% delle quali aveva placenta accreta o previa), la somministrazione di acido tranexamico è stata associata a un minor tasso di morte per sanguinamento rispetto al placebo, senza effetti avversi (39).

Follow-up

Nei casi di PAS si consiglia un follow più ravvicinato a partire da una settimana post-partum, per andare a indagare possibili complicanze tardive della patologia, ma anche dei possibili risvolti psicologici (6).

Aree di ricerca

La ricerca nell'ambito dello spettro della placenta accreta è ancora molto attiva, e in particolare si concentra sulla gestione dell'intervento chirurgico e nella riduzione dei rischi ad esso associato.

Devascolarizzazione pelvica e ballon

Vi è incertezza riguardo al ruolo della devascolarizzazione pelvica di routine, che tipicamente comporta il posizionamento preoperatorio di cateteri iliaci interni a ballon, che vengono gonfiati dopo il parto.

Uno studio osservazionale condotto dal 2004 al 2013, con l'obiettivo di valutare gli outcome di donne sottoposte a taglio cesareo e isterectomia per PAS con e senza posizionamento preoperatorio di ballon, ci suggerisce che il ballon è associato a una riduzione della perdita di sangue, soprattutto nei casi di percreta (40).

Un piccolo studio randomizzato controllato condotto tra il 2009 e il 2015 che ha coinvolto 27 donne non ha mostrato differenze significative nel sanguinamento tra le donne che hanno ricevuto il catetere ballon e quelle del gruppo di controllo (41).

Management conservativo

Una delle aree principali di ricerca è la gestione conservativa della PAS, intesa a preservare l'utero per future gravidanze o per evitare complicazioni chirurgiche. La procedura più comune consiste nell'eseguire una laparotomia e un'isterotomia (evitando la placenta) pianificate, per estrarre il neonato. Il cordone ombelicale viene poi legato vicino alla placenta, l'incisione uterina viene chiusa, e l'utero viene lasciato in situ. Si prevede che la placenta si riassorbirà nel tempo. In molti casi la devascularizzazione pelvica con embolizzazione viene utilizzata dopo il parto cesareo.

Uno studio che analizza gli outcome materni dopo la gestione conservativa della PAS evidenzia la mancanza di prove sull'efficacia e sulle complicanze di questa strategia. Lo studio presenta tre casi di placenta percreta gestiti in modo conservativo. Tutte e tre le donne hanno avuto complicanze significative. Una revisione di letteratura ha mostrato che, nonostante la gestione conservativa iniziale, il 40% delle donne necessita successivamente di una isterectomia di emergenza, e il 42% ha maggiore morbidità rispetto al trattamento non conservativo (42).

Di conseguenza le donne dovrebbero essere informate dei rischi di una gestione conservativa.

ASSISTENZA OSTETRICA

Percorso nascita

Il profilo professionale dell'ostetrica definisce questa figura come l'operatore sanitario che assiste e consiglia la donna nel periodo della gravidanza, durante il parto e nel puerperio, conduce e porta a termine parti eutocici con propria responsabilità e presta assistenza al neonato.

L'ostetrica/o, per quanto di sua competenza, partecipa: ad interventi di educazione sanitaria e sessuale sia nell'ambito della famiglia che nella comunità; alla preparazione psicoprofilattica al parto; alla preparazione e all'assistenza ad interventi ginecologici; alla prevenzione e all'accertamento dei tumori della sfera genitale femminile; ai programmi di assistenza materna e neonatale (D.M. 14 settembre 1994, n °740).

L'appropriatezza clinica e organizzativa in epoca prenatale ha l'obiettivo di assicurare a tutte le gestanti e ai nascituri la migliore assistenza possibile compatibilmente con le risorse disponibili. A tal fine, essendo la gravidanza un processo a basso rischio, l'OMS raccomanda la "vigilanza di tutte le gestanti che dovrebbero essere considerate come potenzialmente capaci di avere una gravidanza fisiologica fino a quando non ci sono chiare evidenze del contrario" (Essential antenatal, perinatal and postpartum care WHO 2002).

In Veneto il percorso BRO (basso rischio ostetrico), prevede che tutte le donne in stato di gravidanza ricevano una presa in carico ostetrica pre-valutazione specialistica. Infatti ogni Azienda organizza il percorso in modo che la paziente

giunga alla valutazione specialistica svolta dal personale medico, dopo la presa in carico da parte dell'ostetrica/o.

In questa fase l'ostetrica/o raccoglie le informazioni e i referti degli esami utili all'inquadramento clinico di competenza dello specialista, che effettuerà la valutazione della gestante per stabilire se la gravidanza è a basso rischio o meno. L'ostetrica/o provvede a individuare eventuali fattori di rischio anche prescrivendo prestazioni mancanti, per evitare alla gestante di ritornare dal proprio medico curante o accedere allo specialista con esami incompleti. In presenza di fattori di rischio la gestante deve essere tempestivamente inviata dallo specialista.

Durante la valutazione specialistica il medico ginecologo effettua l'inquadramento clinico anche sulla base delle informazioni raccolte dalla ostetrica/o riportate nella cartella di monitoraggio della gravidanza e valuta se la gravidanza è o meno a basso rischio.

In caso di individuazione di fattori di rischio, il personale ostetrico programma e prescrive tempestivamente la visita di controllo con lo specialista, secondo le modalità di prenotazione e/o invio formalizzate dall'Azienda.

Assistenza dell'accrescimento placentare

Le sindromi accrete risultano essere uno dei più gravi problemi in ostetricia, le pazienti affette sono quindi considerate con gravidanze ad alto rischio. L'assistenza di queste gravidanze non rientra nelle competenze di assistenza autonoma da parte dell'ostetrica/o; ma sono seguite dal medico in centri di alto livello, in

collaborazione con l'ostetrica, che si occupa in particolare della preparazione al parto e quanto concerne la sua competenza specialistica.

Tuttavia l'ostetrica/o svolge un ruolo fondamentale nella prima individuazione dei fattori di rischio e l'invio al personale medico. Nei casi di pregressa chirurgia uterina infatti la gestione passa al medico specialista.

I fattori di rischio possono evolversi e insorgere nel corso della gravidanza, è quindi necessaria una rivalutazione del rischio ad ogni incontro con la donna, per identificare tempestivamente i cambiamenti che comportano una variazione del rischio ostetrico, come ad esempio l'individuazione di una placenta previa durante le ecografie di screening. Anche in questo caso le pazienti vanno inviate tempestivamente dallo specialista.

Come risulta dal profilo professionale l'ostetrica/o è in grado di individuare situazioni potenzialmente patologiche che richiedono intervento medico e di praticare, ove occorra, le relative misure di particolare emergenza.

Antepartum

La gestione della paziente con sospetto di placenta accreta è molto variabile in vari aspetti della cura, perché ogni caso va analizzato singolarmente per poter proporre una gestione quanto possibile personalizzata e adatta alla paziente. Si sono tuttavia delineate delle linee guida di gestione dei casi con sospetto accretismo, con raccomandazioni da seguire per un'assistenza corretta ed evidence based.

Donne con fattori di rischio per lo spettro della placenta accreta, sia ricavati all'inizio della gravidanza e quindi gestite da principio dal medico, sia con fattori

insorti in gravidanza e quindi inviate tempestivamente dall'ostetrica/o al medico (es: placenta previa, precedente parto cesareo, ablazione endometriale o altra chirurgia uterina) devono essere sottoposte a ecografia ostetrica mirata nel secondo trimestre per valutare eventuali segni diagnostici di PAS.

La valutazione deve essere svolta da personale medico esperto in questa condizione, e in una struttura di alto livello, che prenderà in carico la donna per tutta la gravidanza in caso di diagnosi prenatale di PAS, in modo da garantire la continuità assistenziale.

Si consiglia inoltre alle donne con placenta previa di evitare i rapporti sessuali e le visite cervicali. Questo non è consigliato invece negli altri casi di PAS.

Nel caso di diagnosi di placenta accreta, la donna dovrebbe essere informata sulla modalità e sulle tempistiche del parto, che solitamente prevede un taglio cesareo con successiva isterectomia nei casi più gravi, o con un tentativo di preservazione della fertilità nei casi a basso rischio. La consulenza preoperatoria dovrebbe includere la discussione dei rischi posti dallo spettro della placenta accreta, incluso il potenziale di emorragia massiva, complicanze di interventi chirurgici e isterectomia. È un intervento importante che può modificare la percezione che la donna aveva sul parto e le sue aspettative. Per questo motivo una comunicazione efficace e tempestiva, rispettosa dei dubbi, aperta al dialogo con la paziente è la modalità di assistenza raccomandata, per un'esperienza il più possibile positiva dell'evento parto.

Solitamente il parto è programmato tra la 34esima e la 35esima settimana di gestazione, ma può variare in base alla condizione specifica della paziente, e al

rischio di accretismo. È raccomandato un parto pretermine, per evitare il rischio di sanguinamento e insorgenza del travaglio, che costringerebbero a ricorrere ad un intervento in emergenza. Alla madre devono quindi essere somministrati glucocorticoidi prenatali (12 mg di betametasone somministrati per via intramuscolare da 2 a 7 giorni prima del parto e ripetuto una volta 24 ore dopo) per migliorare la maturità polmonare del feto. È un intervento profilattico che si esegue in tutte le minacce di parto pretermine, e di cui la donna dovrebbe essere informata.

Parto

Il parto dovrebbe avvenire in un centro con un team multidisciplinare esperto nella cura della condizione e con una banca del sangue con la capacità di trasfusioni massicce.

I risultati sono migliori con il parto programmato prima dell'inizio del travaglio o del sanguinamento. Nella maggior parte dei casi, il parto pretermine pianificato a 34 settimane di gestazione sembra bilanciare al meglio i rischi materni e neonatali. L'assistenza deve essere il più possibile personalizzata in base alle condizioni della paziente, per cui il parto può essere anticipato in caso di contrazioni, sanguinamento o con rischi molto elevati (es: due o più pregressi tagli cesarei). Allo stesso modo il parto può essere ritardato se il rischio di accreta è molto basso, e non ci sono segni di insorgenza del travaglio. È raccomandato valutare ogni paziente e programmare un'assistenza personalizzata, che più si adatta ai bisogni della donna e del bambino.

La gestione generalmente raccomandata dello spettro della placenta accreta è il taglio cesareo programmato con successiva isterectomia. L'isterotomia dovrebbe

evitare la placenta, che viene lasciata in situ. Strategie di gestione alternative e individualizzate possono essere utilizzate dopo un'adeguata consulenza.

L'ostetrica/o è la professionista sanitaria che si occupa della preparazione e dell'assistenza agli interventi chirurgici. È una figura chiave nell'assistenza alla donna, in particolare per la continuità assistenziale nel periodo di ricovero, per l'accoglienza e la preparazione all'intervento.

Nei casi di spettro della placenta accreta l'ostetrica/o deve essere preparata nella gestione delle emergenze, in particolare nei contesti di emorragia post-partum o emorragia intra operatoria. Il personale ostetrico deve avere familiarità con pazienti a rischio, per effettuare un'assistenza adeguata e adatta alla paziente.

Post-partum

La paziente va accompagnata nel suo percorso da neogenitore da figure professionali ed esperte. La coppia necessita del supporto adeguato, sia fisico che psicologico. È possibile, soprattutto nei casi di parto in emergenza, che i neogenitori non siano stati preparati.

Nei casi di PAS si consiglia un follow più ravvicinato a partire da una settimana post-partum, per andare a indagare possibili complicanze tardive della patologia, ma anche dei possibili risvolti psicologici.

Spesso le donne che hanno subito un parto cesareo, e soprattutto se ce stata un'isterectomia, hanno bisogno di elaborare quella che è stata l'esperienza del parto, probabilmente diversa da come l'avevano immaginata inizialmente. Se il neonato necessita di cure in patologia neonatale dovute alla prematurità, la coppia

dovrà essere supportata nel percorso genitoriale da figure esperte, dando il sostegno adeguato. In particolare l'esperienza dell'allattamento, se desiderata dalla donna, dovrà essere seguita da un'ostetrica preparata, per accompagnare la neomamma in questa nuova fase. È sicuramente un'esperienza chiave nel rapporto mamma-figlio soprattutto nei casi di parti non fisiologici, come quelli che coinvolgono le donne con spettro della placenta accreta.

SCOPO DELLO STUDIO

Come obiettivi lo studio si propone di:

- valutare su tessuto biologico la vascolarizzazione e lo *status* infiammatorio di una casistica di PAS monoistituzionale e confrontarli con tessuti placentari sani. A tale scopo saranno utilizzate metodiche di immunoistochimica e analisi micrometrica e morfometrica;
- correlare i risultati ottenuti con i dati clinico/strumentali disponibili;
- valutare il peso dei classici fattori di rischio per PAS nella casistica ed eventualmente identificarne di nuovi.

MATERIALI E METODI

Selezione della casistica

Lo studio è spontaneo, monocentrico e eseguito in vitro su campioni già disponibili. Sono state considerate tutte le diagnosi istologiche di PAS effettuate presso l' UOC di Anatomia Patologica dell' Azienda Ospedale Università di Padova negli ultimi 5 anni (da 2018 a marzo del 2023). I casi identificati sono 11 pazienti sottoposte a intervento di isterectomia con concomitante o antecedente rimozione della placenta. Ogni campione macroscopico di isterectomia è stato ridotto secondo il protocollo di campionamento adottato per i casi di sospetto accretismo placentare.

Sono successivamente stati inclusi come controllo 11 tessuti di placentate sane, derivanti da gravidanze fisiologiche, conservati presso gli archivi della UOC di Anatomia Patologica.

Per la raccolta delle caratteristiche clinico-strumentali delle pazienti sono stati utilizzati dati già disponibili al momento della diagnosi anatomopatologica.

Analisi immunoistochimiche

Il metodo immunoistochimico (IHC) permette di visualizzare specifici antigeni su tessuti o cellule in base al riconoscimento antigene-anticorpo, mediante microscopia a campo chiaro o fluorescente. L' introduzione del metodo basato su anticorpi marcati con la perossidasi ha permesso l' utilizzo dell' immunoistochimica su sezioni di tessuto lavorate di routine, ovvero su sezioni fissate con formalina e incluse in paraffina.

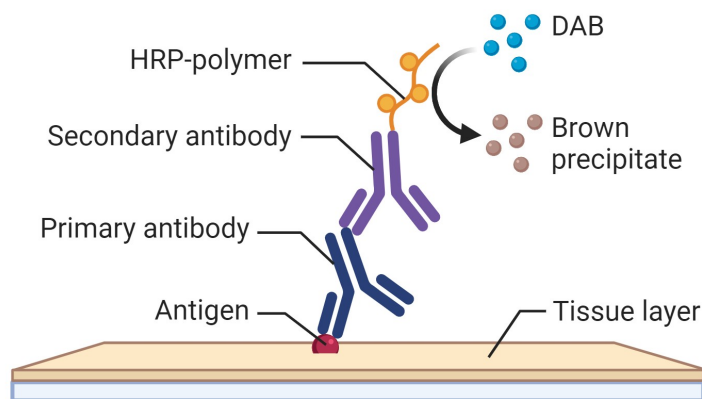


Figura 2: Metodica di immunistoichimica su sezione di tessuto. Created with BioRender.com

Sono state tagliate sezioni dello spessore di $3\mu\text{m}$ da ciascuna inclusione in paraffina e fatte aderire su vetrini polarizzati; successivamente questi sono stati posti in stufa per 20 minuti alla temperatura di 58°C . Una volta asciutti, i vetrini sono stati posti sul supporto dedicato (BOND Slide Tray, vassoio formato da 10 postazioni per vetrini) coperti con un copri-oggetto (BOND Universal Covertile) che facilita l'operazione di stesura del reagente sulla sezione, evitando inoltre l'evaporazione di quest'ultimo. I vetrini sono stati poi inseriti nel sistema informatico del processore automatico (BOND-III Fully Automated IHC and ISH; Leica BioSystem) e l'anticorpo specifico nel processore dentro il Bond Titration Container, dando così infine avvio alla procedura. La procedura, eseguita per tutti i vetrini, prevede passaggi in xilolo e a seguire passaggi in alcool a concentrazione decrescente in modo da provvedere alla sparaffinatura della sezione.

Al fine di evitare che alcuni antigeni vengano alterati e mascherati, creando così falsi negativi, se l'antigene lo richiede, è essenziale provvedere allo smascheramento antigenico enzimatico tramite l'utilizzo di una soluzione tampone.

Per la valutazione immunohistochimica degli antigeni oggetto di studio sono stati utilizzati i seguenti cloni anticorpali: CD3 (clone ANTI-HUMAN (poly), diluizione 1–200, Agilent Dako); CD8 (clone C8/144B; diluizione 1/100, Agilent Dako); CD4 (clone 4B12; diluizione 1/100, Agilent Dako); CD56 (clone 123C3 (mono); diluizione 1–25, Life Technologies); CD163 (clone 10D6; diluizione 1/100, Leica Biosystem); beta-catenina (clone M3539; diluizione 1/200, Agilent Dako); Cytomegalovirus (CMV) (clone CCH2 + DDG9; diluizione 1/100, Agilent Dako).

Il legame antigene – anticorpo è stato visualizzato tramite il sistema di rilevamento (Leica) REFINE polymer 3,3'diaminobenzidine (DAB). Le sezioni colorate sono state trattate con solfato rameico al 0,5% per 10 minuti, quindi contromarcate con ematossilina e ricoperte con vetrino per le successive analisi.

La positività immunohistochimica per CD3, CD4, CD8, CD56 e CD163 è stata valutata considerando il numero assoluto di cellule infiammatorie mononucleate esprimenti l'antigene per unità micrometrica (400x) al microscopio ottico Leica DM4000 B. Il controllo interno positivo per l'anticorpo CD163 è costituito dalla colorazione citoplasmatica delle cellule di Hofbauer.

L'immunoreazione per beta-catenina è stata valutata come percentuale (%) di cellule trofoblastiche con intensa positività di membrana in sede di fronte invasivo. L'immunoreazione per CMV è stata valutata come positività nucleare e/o citoplasmatica nelle cellule infettate dal virus.

Valutazione della vascolarizzazione

Per la valutazione quantitativa e qualitativa della vascolarizzazione del letto miometriale nei casi e della decidua basale nei controlli è stato utilizzato il microscopio ottico Leica DM4000 B collegato alla fotocamera Leica DMC4500 (sistema di rilevamento Leica Application Suite X 3.7.6.25997) per la valutazione micrometrica dello spessore della parete.

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono condotte utilizzando il software MedCalc® (v 22.005). Il test - t di Student è stato utilizzato per il confronto tra i valori delle indagini immunostochimiche e la correlazione con i dati clinico-patologici. L'analisi multivariata è condotta utilizzando il metodo di regressione di Cox. È considerato come significativo il valore di $p < 0.05$.

RISULTATI

Caratteristiche clinico-patologiche

L'età materna delle 11 pazienti con diagnosi istologica di PAS è compresa in un range tra 24 e 47 (media aritmetica 37,7) anni e l'età gestazionale in un range tra 11[^] e 40[^] (media aritmetica 32[^]) settimana di gestazione. Il 55% (6/11) delle pazienti ha in anamnesi una gravidanza con feto nato vivo e di questi il 33% (2/6) è nato prematuro. Il 36% (4/11) delle pazienti ha in anamnesi almeno un pregresso aborto. Due gravidanze sono gemellari (una bicoriale biamniotica e l'altra bicoriale triamniotica).

Le 11 placentate selezionate come controllo sono di donne di età compresa tra 25 e 39 (media aritmetica 33,5) anni e di età gestazionale compresa tra la 37[^] e la 40[^] (media aritmetica 39[^]) settimana di gestazione. L'analisi istologica del tessuto conferma l'assenza di alterazioni morfologiche di rilievo.

Nel 73% (8/11) dei casi è stata effettuata una diagnosi ecografica gestazionale di placenta previa. Il 55% (6/11) ha in anamnesi uno o più pregressi tagli cesarei, sempre il 55% ha effettuato una diversa procedura interventistica all'utero (revisione cavità uterina o miomectomia per motivi non meglio specificati) e il 36% (4/11) ha entrambi i fattori di rischio. 4 Pazienti su 11 (36%) sono andate incontro a gravidanza tramite metodica FIVET. Di queste, nessuna ha in anamnesi un taglio cesareo e solo una ha effettuato due revisioni di cavità uterina per aborto spontaneo. Il 55% (6/11) dei casi ha in anamnesi una pregressa infezione virale, di cui 5 pazienti una pregressa infezione da CMV e 1 paziente una infezione da Sars-CoV2 durante la gravidanza. Di queste gravidanze solo una è insorta tramite FIVET.

L'analisi istologica degli 11 casi conferma la presenza di PAS (6 casi di placenta accreta, 2 casi di placenta increta e 3 casi di placenta percreta sec. Classificazione FIGO). Il caso 5 presentava una subcorionite (stadio 1 grado 1) (43) e il caso 10 una focale villite cronica linfocitaria (*Tabella 1*)

Tabella I: Caratteristiche clinico-patologiche dei casi di PAS.

NUMERO CASISTICA	INIZIALI PAZIENTE	ETÀ MATERNA	S.G.	PARA	GRAVIDANZA	MOTIVO DI INGRESSO	FATTORI DI RISCHIO		DIAGNOSI DI PAS RADIOLOGICA	DIAGNOSI ISTOLOGICA	SIEROLOGIA	TVR
							PREGRESSI	IN GRAVIDANZA				
1	TF	40	37+0 sg	P 1011	Singola Normoinsorta	Placenta previa centrale con sospetto di invasione placentare a 37 sg.	TC nel 2015 per placenta previa centrale AS nel 2016 con RCU	Placenta previa centrale anteriore ECO II trimestre (19 sg)	ECO III trimestre (30+5 sg)	Placenta Accreta	CMV progressivo TOXO progressivo	Positivo
2	CM	47	32+5 sg	P 0000	Gemellare bicoriale biamniotica Insorta tramite FIVET	Ritardo di crescita con iniziali alterazioni flussimetriche di un gemello	/	Placenta previa marginale ECO II trimestre (27 sg)	/	Placenta Accreta	Negativa	/
3	AE	40	26+3 sg	P 0000	Gemellare bicoriale triamniotica Insorta tramite FIVET	Rialzo pressorio in gravidanza trigemellare	/	Placenta previa anteriore riscontrata durante il TC	/	Placenta Accreta	Negativa	/
4	MV	34	38+0 sg	P 0020	Singola Normoinsorta	Rialzo pressorio in gravidanza a termine a 38 sg	IVG nel 2010 con RCU AS nel 2019 con RCU	Placenta posteriore previa marginale ECO II trimestre (22 sg) ECO III trimestre (36+4 sg) Placenta posteriore lontana dall'OU ECO office (38 sg)	/	Placenta Accreta	CMV progressivo PARVO B19 progressivo	Negativo
5	ME	38	36+4 sg	P 2002	Singola Normoinsorta	Placenta previa posteriore; 2 pregressi TC e IUGR	TC nel 2014 per lombosciatalgia TC nel 2017 per progressivo TC	Placenta previa centrale posteriore	ECO III trimestre (35+5 sg) RMN	Placenta Accreta con subcorionite (stadio I grado I)	Negativa	/
6	PR	34	20+3 sg	P 3023	Singola Normoinsorta	Accertamenti in probabile invasione placentare anomala	3 pregressi TC 2 AS	Placenta previa centrale totale	ECO II trimestre (18+6 sg)	Placenta Icreta	Negativa	/
7	AE	37	40+0 sg	P 0000	Singola Insorta tramite FIVET	Ricovero programmato per induzione a 40 sg in GDM in dieta	/	/	/	Placenta Icreta	Negativa	Negativo
8	AOI	38	33+6 sg	P 1102	Singola Normoinsorta Infezione covid in gravidanza	Perdite ematiche in placenta previa centrale	TC nel 2016 per distacco di placenta TC nel 2018 per progressivo TC	Placenta previa centrale totale	ECO II trimestre (26+5 sg)	Placenta Percreta	Negativa	/
9	PI	24	34+5 sg	P 2012	Singola Normoinsorta	TC programmato in placenta previa centrale accreta	TC nel 2013 per distocia meccanica TC nel 2018 per progressivo TC AS nel 2015 con RCU	/	ECO II trimestre (25+1 sg) ECO III trimestre (28+5 sg)	Placenta Percreta	CMV progressivo	/
10	BA	47	37+6 sg	P 0040	Singola Insorta tramite FIVET	TC programmato a 37+6 sg	AS nel 2016 con RCU AS nel 2018 con RCU	/	/	Placenta accreta e villite cronica infocitaria	CMV progressivo	/
11	LY	36	11+3 sg	P 0101	Singola Normoinsorta	Perdite ematiche in sospetta scar pregnancy	TC nel 2011 per CTG poco rassicurante Miomectomia LPT nel 2019	/	ECO I trimestre (11+4 sg)	Placenta Percreta	CMV progressivo	/

Abbreviazioni: sg: settimana di gestazione. FIVET; fertilizzazione in vitro. TC; taglio cesareo. AS; aborto spontaneo. RCU; revisione della cavità uterina. IUGR; Intra Uterine Growth Restriction. GDM; diabete mellito gestazionale. CTG; tracciato cardiocografico. ECO; ecografia. OUI; orfizio uterino interno. CMV; citomegalovirus. TOXO; Toxoplasma

Caratterizzazione dell'infiltrato infiammatorio

La presenza di linfociti T con espressione immunohistochimica di CD3 e CD8 è risultata significativamente maggiore nei casi rispetto ai controlli ($p < 0,0001$). Nei tessuti di controllo, infatti, oltre ad esserci una quota di linfociti T CD3+vi minore, questi hanno anche una prevalente espressione di CD4 (Figura 3).

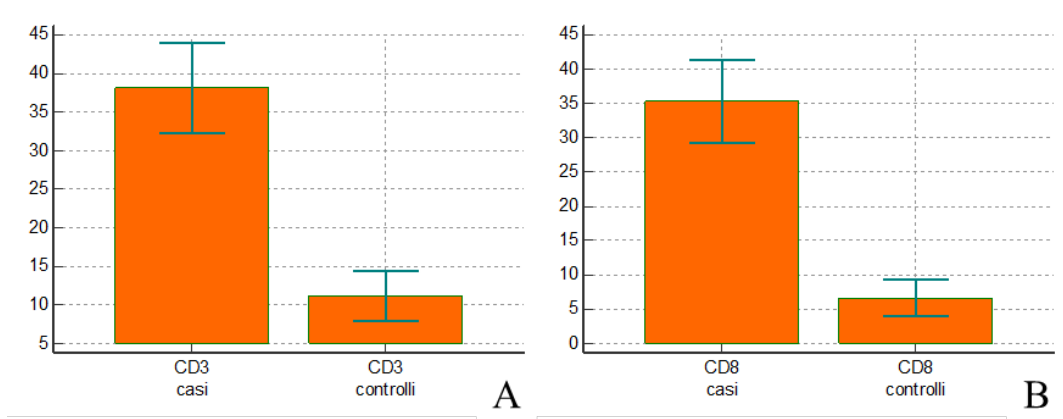


Figura 3: Valori assoluti di cellule positive agli antigeni CD3 (A) e CD8 (B) nei casi e nei controlli.

Le cellule *natural - killer* (NK) con espressione di CD56 sono maggiormente rappresentate nei controlli, mentre i casi di PAS mostrano una loro riduzione statisticamente significativa ($p < 0,0001$) (Figura 4A).

L'infiltrato macrofagico ad impronta M2, caratterizzato dall'espressione di CD163, è risultato ampiamente più espresso nei casi di PAS rispetto ai controlli ($p < 0,0001$) (Figura 4B).

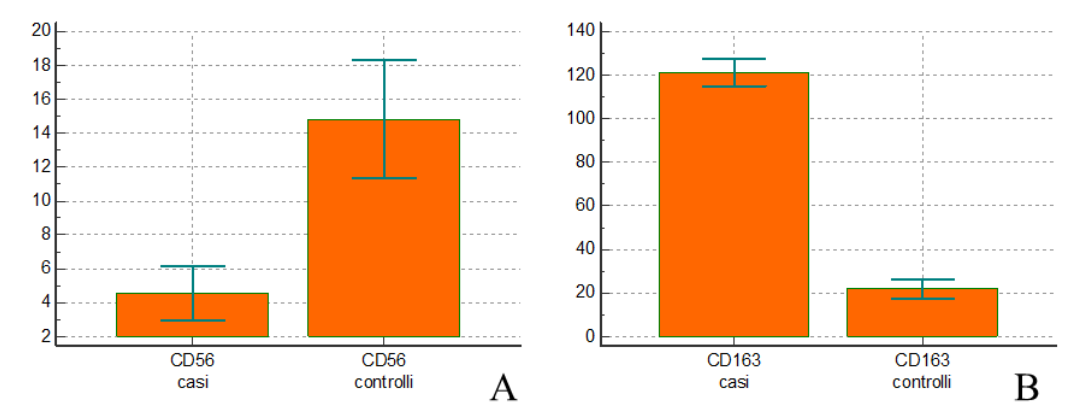


Figura 4: Valori assoluti di cellule positive agli antigeni CD56 (A) e CD163 (B) nei casi e nei controlli.

L'espressione immunoistochimica di beta-catenina nelle cellule del trofoblasto in corrispondenza del sito di invasione / decidua basale è risultata significativamente inferiore nei casi di PAS rispetto ai controlli ($p < 0,01$).

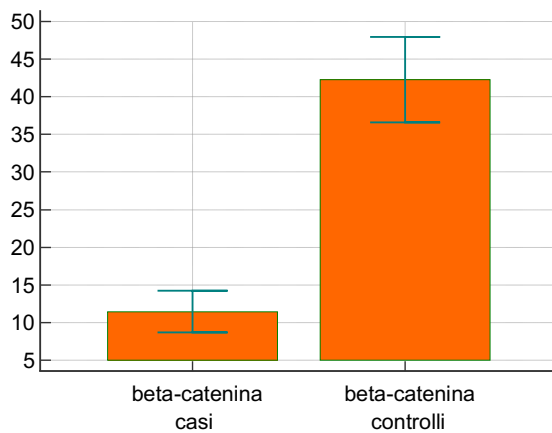


Figura 5: Espressione di beta-catenina nei casi e nei controlli

L'immunoreazione per la ricerca di CMV su tessuto è risultata negativa in tutti i casi e controlli.

Tra i casi di PAS, non è stata identificata una differenza di infiltrato infiammatorio tra i pazienti sottoposti a FIVET e i pazienti con pregresso taglio cesareo e pregressa infezione virale.

Attraverso l'analisi multivariata, emerge come solo la positività immunohistochimica per CD163 sia significativamente associata alla diagnosi di PAS ($p < 0,0001$).

Nei casi di PAS, l'infiltrato infiammatorio ha una localizzazione prevalentemente in sede peri-vascolare, mentre nei tessuti di controllo sembra non dimostrare una precisa localizzazione, posizionandosi in sede interstiziale e basale.

La *Figura 6* mostra alcuni esempi di espressione immunohistochimica dei nostri antigeni e la loro localizzazione.

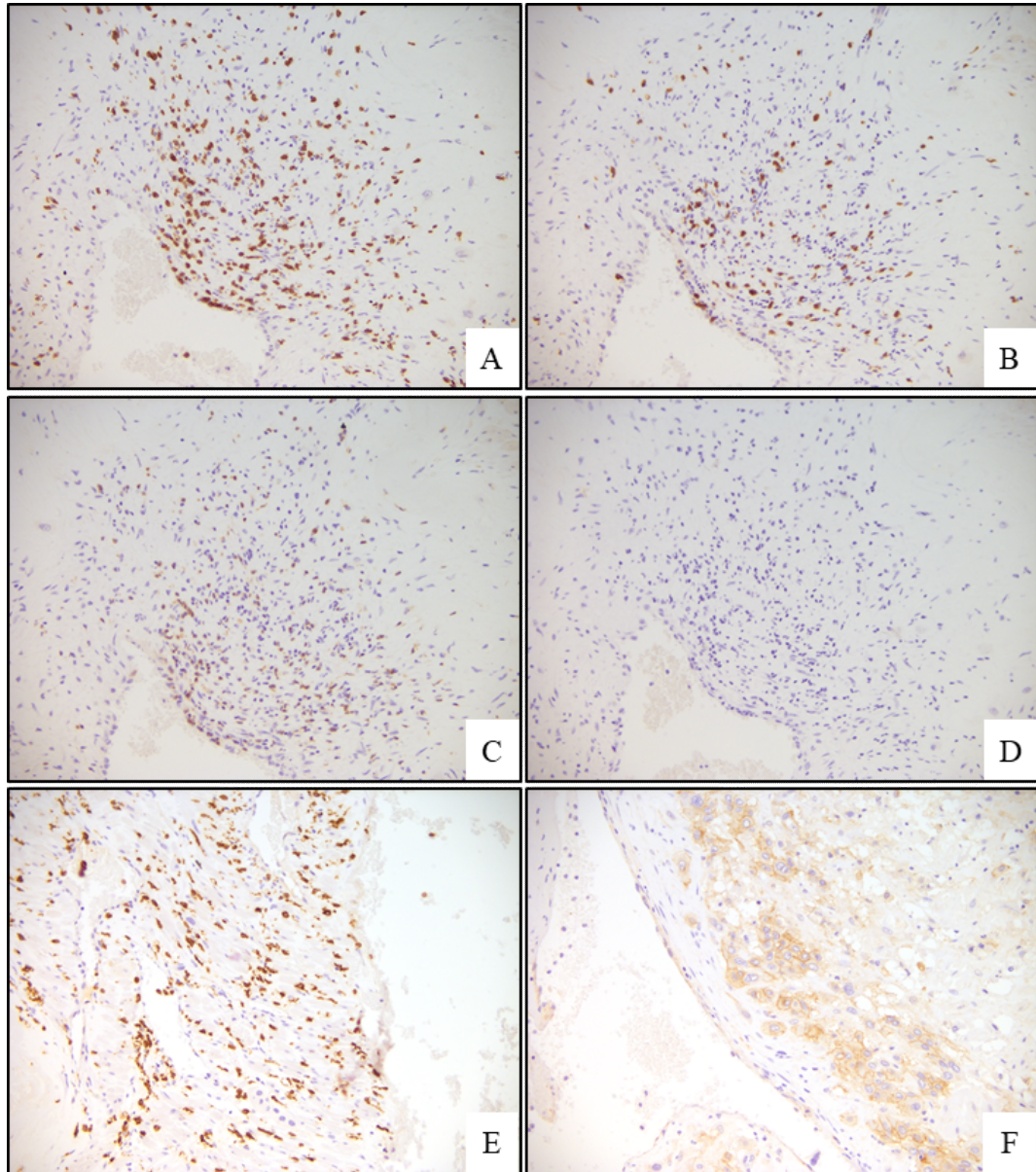


Figura 6: Immunoreazione per CD3 (A), CD8 (B), CD4 (C), CD56 (D) e CD163 (E) nel caso n.2. Si noti la localizzazione in sede prevalentemente di parete vascolare, con i linfociti in aggregazione nodulariforme. Le cellule trofoblastiche beta-catenina positive (F) sono numerose in sede di letto deciduale in un tessuto di placenta sano (controllo). Ingrandimento 200x (A,B,C,D,E) 400x (F).

Caratterizzazione della vascolarizzazione

Sebbene assomiglino ai cambiamenti osservati nella decidua dei tessuti placentari sani, i vasi miometriali associati al trofoblasto dei casi di PAS mostrano dimensioni maggiori e soprattutto mostrano un incremento della loro numerosità con media aritmetica del n° vasi al fronte di invasione / letto deciduale per sezione istologica pari a 33 (range 26 – 34) nei casi e 13 (range 11 – 15) nei controlli. Inoltre, nelle anomalie di impianto alcuni vasi mostrano una incompleta trasformazione delle arteriole spirali (*Figura 7*).

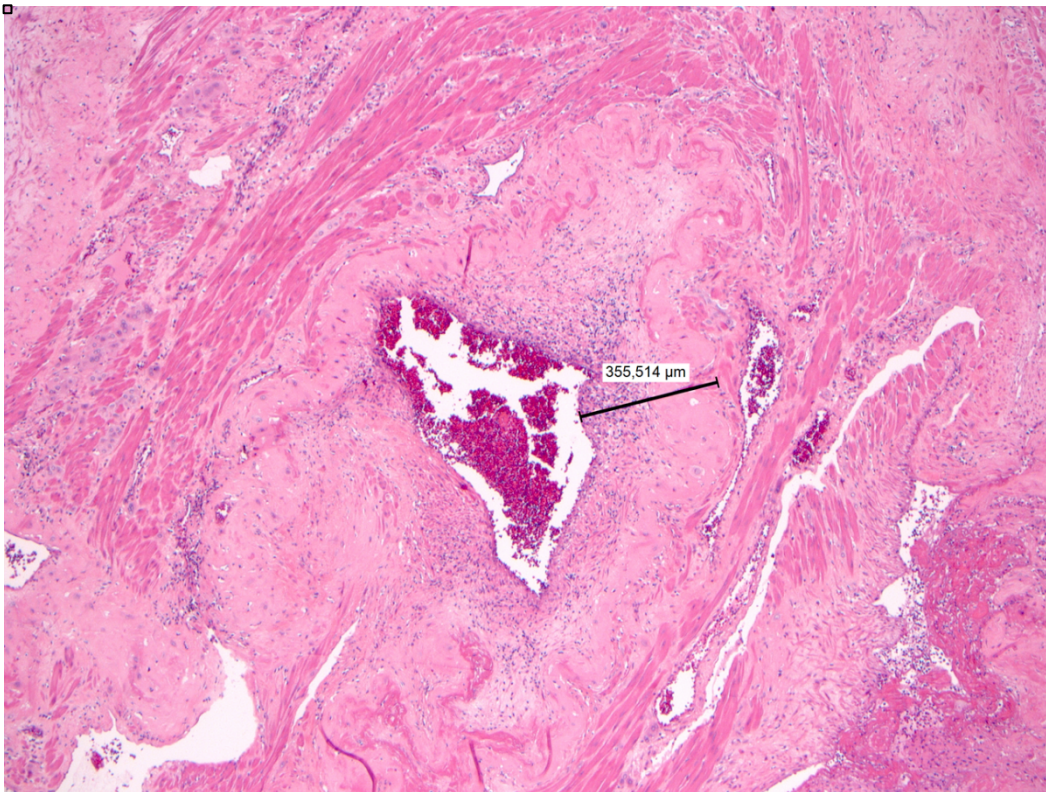


Figura 7: Vaso del letto miometriale con incompleta trasformazione. Si noti l'importante spessore della parete vascolare e la localizzazione dell'infiltrato infiammatorio in sede peri-luminale.

DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata studiata la relazione tra i parametri infiammatori e immunitari di diversi reperti istologici di placentate con diagnosi di spettro della placenta accreta. Nel gruppo delle placentate con accretismo sono state incluse solamente le pazienti con una diagnosi istopatologica. I parametri rilevati sono stati poi confrontati con dei controlli costituiti da placentate sane derivanti da gravidanze fisiologiche.

Un'adeguata invasione dei vasi deciduali da parte del trofoblasto consente una corretta placentazione. È stato dimostrato che sono necessarie alcune cellule immunitarie per avviare la conversione vascolare delle arteriole spirali della decidua e del miometrio superficiale durante il normale impianto, in particolare macrofagi, cellule NK, cellule T effettrici e regolatorie (44,45).

I risultati delle analisi istologiche hanno evidenziato maggiore espressione di cellule immunitarie, prevalentemente macrofagi con polarizzazione M2 (CD163) e cellule T (CD3, CD8), nell'interfaccia miometrio-placentare dei casi di PAS. In particolare, le cellule infiammatorie mostrano una localizzazione preferenziale in sede di parete dei vasi miometriali con trasformazione trofoblastica incompleta. È possibile quindi correlare l'aumentata presenza di queste cellule rilevata nei reperti istologici con il risultato di anomala invasione placentare e aumentata vascolarizzazione, caratteristiche dello spettro della placenta accreta. L'infiltrato di cellule immunitarie può rappresentare un modello di danno endoteliale. I cambiamenti vascolari associati alla PAS nel miometrio sono dunque associati all'infiltrato di cellule immunitarie

Il processo di placentazione anomala nei casi di PAS è associato ad un' aumentata vascolarizzazione del miometrio e del segmento uterino inferiore, caratteristica che rende la PAS diagnostica in ambito radiologico. Alcuni studi associano l' anomala invasione placentare con aumentata vascolarizzazione al rimodellamento dei tessuti in senso invasivo tipica dei tumori. Infatti sia la placentazione invasiva che le metastasi del cancro comportano la migrazione e l' invasione delle cellule nei tessuti circostanti, creando nuovi vasi sanguigni per sostenere la crescita. Questi due processi condividono molti meccanismi molecolari e cellulari che consentono l' invasione (29).

A questo proposito nel nostro studio abbiamo indagato l' espressione di beta-catenina, una proteina che ha un ruolo significativo nella regolazione della proliferazione, differenziazione e apoptosi cellulare. La beta-catenina è coinvolta nello sviluppo e differenziazione dell' endometrio, oltre che nell' impianto dell' embrione. L' espressione di beta-catenina è risultata significativamente ridotta nei nostri casi di PAS. La ridotta espressione potrebbe essere correlata alla migrazione anormale del trofoblasto e alla placentazione invasiva.

I linfociti T sono componenti fondamentali del sistema immunitario, e forniscono protezione contro moltissimi virus e patogeni. Inoltre, il loro ruolo è fondamentale nel processo di placentazione, regolandone il normale andamento. Nei tessuti placentari studiati esiste una risposta infiammatoria T-mediata più marcata nelle placentate con spettro della placenta accreta rispetto al gruppo di controllo.

Anche la presenza di un importante componente macrofagica M2 (CD163 positiva) con attività notoriamente anti-infiammatoria è un elemento che sembra accumunare

PAS e infezioni virali acute e croniche. Anche se non ancora dimostrato nell'uomo, sembra che il modello di polarizzazione dei macrofagi deciduali vari con l'età gestazionale. Nel periodo peri-impianto, i macrofagi si polarizzano nel fenotipo M1. Quando i trofoblasti invadono lo stroma uterino, i macrofagi iniziano a convertirsi in un modello di polarizzazione misto M1/M2, che viene mantenuto fino alla metà della gravidanza. Dopo il completamento dello sviluppo della placenta, i macrofagi deciduali si spostano verso un fenotipo prevalentemente M2 per sostenere la tolleranza materno-fetale. Al termine della gravidanza, la polarizzazione M1 aumenterebbe per facilitare i fenomeni del parto. Alcuni studi seminali mostrano come una persistenza di polarizzazione M2 alteri il processo di placentazione incrementando lo stimolo neoangiogenico e inibendo la trasformazione delle arteriole spirali (46).

Il nostro studio conferma la maggiore presenza di macrofagi CD163⁺ nei casi di PAS, risultando anche la caratteristica indipendentemente più correlata alla presenza di accretismo. Questo ci porta ad ipotizzare che l'aumento di macrofagi M2 rappresenti un meccanismo di sviluppo del danno comune a diversi fattori di rischio.

L'aumento di macrofagi M2 è indotto anche dalle infezioni virali per favorire la *restitutio ad integrum* o cicatrizzazione dei tessuti coinvolti. Nella nostra casistica abbiamo valutato la presenza di concomitanti infezioni virali. La totalità delle pazienti non sottoposte a FIVET ha avuto una pregressa infezione virale (prevalentemente CMV) e una di queste è stata affetta da COVID-19 durante la gravidanza. Purtroppo, non è stato possibile ottenere il dato sull'infezione pregressa

o peri-concepimento da SARS-CoV 2 in molte pazienti. Il dato potrebbe essere utile visto la peculiare incidenza di PAS nel nostro campione: 9/11 casi si sono verificati dopo il febbraio 2020.

In studi successivi sarebbe interessante valutare se la reazione infiammatoria tipica di PAS possa essere collegata alla presenza di infezioni virali croniche o peri-concepimento. Infatti, nei tessuti del nostro studio non è stata rilevata la presenza diretta della componente virale, lasciando ipotizzare una possibile risposta sistemica infiammatoria che in donne predisposte e con altri fattori di rischio potrebbe condizionare la placentazione.

Per quanto concerne i marcatori sierologici, nella nostra casistica sono stati testati in un unico caso. Esiste un'associazione tra il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down, che deve essere offerto a tutte le donne entro il primo trimestre, e i biomarcatori sierici per la placenta accreta. Il test di diagnosi prenatale prevede l'esecuzione del test combinato, il quale comprende anche il dosaggio di hCG e PAPP-A. Degli studi dimostrano che un valore anomalo di questi marcatori possa essere associato, oltre che alla presenza di sindrome di Down, anche ad un'anomala placentazione. Ad ora non è però stato identificato un biomarcatore sierico per la placenta accreta, ma la ricerca in questo campo potrebbe in futuro puntare molto sulla diffusione di questo screening.

Il nostro studio conferma come i pregressi tagli cesarei e la presenza di placenta previa rappresentino dei fattori di rischio importanti per la presenza di PAS. Dallo studio emerge però un nuovo dato, ovvero l'associazione tra procreazione medicalmente assistita (PMA) e accretismo. Nello studio sono stati riscontrati dei

casi di placenta accreta di gravidanze insorte tramite PMA, con una percentuale del 36% (4 casi su 11). Questi casi sono caratterizzati da fattori di rischio minori, infatti nessuna ha avuto precedenti cesarei. È anche importante notare che in tutti e quattro i casi non c'è stata nessuna diagnosi o sospetto di anomalia della placentazione. PMA è un termine ampio utilizzato per descrivere trattamenti di fertilità che comportano la manipolazione di ovociti, sperma ed embrioni a scopo di riproduzione. Alcuni studi seminali hanno dimostrato un aumentato rischio di sviluppare PAS nelle gravidanze derivanti da PMA, rispetto alle gravidanze non PMA con i medesimi fattori di rischio (47).

Visto il ruolo fondamentale di queste tecnologie all'avanguardia, sarà importante valutare con casistiche di maggiore numerosità il fenomeno di accretismo in gravidanze insorte tramite PMA.

CONCLUSIONE

Il nostro studio conferma l'associazione tra PAS e fattori di rischio come il numero di tagli cesarei e la diagnosi di placenta previa. Inoltre, emerge anche un'associazione tra gravidanza insorta tramite PMA e accretismo. Le analisi immunohistochimiche dimostrano che i processi patobiologici alla base dello sviluppo di PAS siano comuni e identifichino nella neoangiogenesi con alterata vascolarizzazione e nella risposta infiammatoria polarizzata i meccanismi più coinvolti. Ulteriori studi sono necessari per valutare una possibile associazione tra PAS e infezioni virali.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol.* dicembre 2018;132(6):e259–75.
2. Brown LA, Menendez-Bobseine M. Placenta Accreta Spectrum. *J Midwifery Womens Health.* marzo 2021;66(2):265–9.
3. Bloomfield V, Rogers S, Leyland N. Placenta accreta spectrum. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 24 agosto 2020;192(34):E980.
4. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. Solomon CG, curatore. *N Engl J Med.* 19 aprile 2018;378(16):1529–36.
5. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers.* 2018;2018:1507674.
6. Silver RM, Barbour KD. Placenta Accreta Spectrum: Accreta, Increta, and Percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1 giugno 2015;42(2):381–402.
7. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 [citato 19 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23941-0>
8. Li R, Wang W, Qiu X, He M, Tang X, Zhong M. Periostin promotes extensive neovascularization in placenta accreta spectrum disorders via Notch signaling. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia*

Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. dicembre 2023;36(2):2264447.

9. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* luglio 2019;146(1):20–4.

10. Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, Whiteman VE, Salihu HM. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998-2011. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(7):1077–82.

11. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol.* marzo 2015;125(3):683–9.

12. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *Am J Perinatol.* ottobre 2014;31(9):799–804.

13. Conturie CL, Lyell DJ. Prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1 aprile 2022;34(2):90–9.

14. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol.* febbraio 2018;131(2):227–33.

15. Chen L, Zhang H, Wang Q, Xie F, Gao S, Song Y, et al. Reproductive Outcomes in Patients With Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Adhesiolysis: Experience From the Largest Women's Hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol.* febbraio 2017;24(2):299–304.
16. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* gennaio 2014;121(2):171–81; discussion 181-182.
17. Horgan R, Abuhamad A. Placenta Accreta Spectrum: Prenatal Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* settembre 2022;49(3):423–38.
18. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC, Woodward PJ, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* agosto 2014;211(2):177.e1-7.
19. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC, Woodward PJ, et al. Interobserver variability of sonography for prediction of placenta accreta. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* dicembre 2014;33(12):2153–8.
20. Balcacer P, Pahade J, Spektor M, Staib L, Copel JA, McCarthy S. Magnetic Resonance Imaging and Sonography in the Diagnosis of Placental Invasion. *J Ultrasound Med.* 2016;35(7):1445–56.
21. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* luglio 2014;44(1):8–16.

22. De Oliveira Carniello M, Oliveira Brito LG, Sarian LO, Bennini JR. Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. aprile 2022;59(4):428–36.
23. Bartels HC, J O, E W, Dp B, R M, D A, et al. Radiomics-based prediction of FIGO grade for placenta accreta spectrum. *Eur Radiol Exp [Internet]*. 20 settembre 2023 [citato 15 ottobre 2023];7(1). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726591/>
24. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. febbraio 2014;34(2):159–62.
25. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Druzin ML, El-Sayed YY, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol*. agosto 2015;35(8):570–4.
26. Ersoy AO, Oztas E, Ozler S, Ersoy E, Erkenekli K, Uygur D, et al. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. dicembre 2016;29(24):4020–4.
27. Dannheim K, Shainker SA, Hecht JL. Hysterectomy for placenta accreta; methods for gross and microscopic pathology examination. *Arch Gynecol Obstet*. maggio 2016;293(5):951–8.

28. Jauniaux B. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. dicembre 2018 [citato 7 novembre 2023];61(4). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30299280/>
29. Rekowska AK, Obuchowska K, Bartosik M, Kimber-Trojnar Ż, Słodzińska M, Wierzchowska-Opoka M, et al. Biomolecules Involved in Both Metastasis and Placenta Accreta Spectrum-Does the Common Pathophysiological Pathway Exist? *Cancers*. 5 maggio 2023;15(9):2618.
30. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta*. luglio 2008;29(7):639–45.
31. Al-Lami RA. COVID-19 infection just before or during early pregnancy and the possible risk of placenta accreta spectrum or preeclampsia: a letter to the editor. *Am J Obstet Gynecol*. ottobre 2021;225(4):465–6.
32. Shamshirsaz AA, Fox KA, Salmanian B, Diaz-Arrastia CR, Lee W, Baker BW, et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *Am J Obstet Gynecol*. febbraio 2015;212(2):218.e1-9.
33. Silver RM, Fox KA, Barton JR, Abuhamad AZ, Simhan H, Huls CK, et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. maggio 2015;212(5):561–8.
34. Donovan BM, Shainker SA. Placenta Accreta Spectrum. *NeoReviews*. novembre 2021;22(11):e722–33.

35. Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Clark SL, Shamshirsaz AA, Nassr AA, et al. Outcomes of Planned Compared With Urgent Deliveries Using a Multidisciplinary Team Approach for Morbidly Adherent Placenta. *Obstet Gynecol.* febbraio 2018;131(2):234–41.
36. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 7 aprile 2016;374(14):1311–20.
37. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. *Anesth Analg.* luglio 2015;121(1):142–8.
38. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 3 febbraio 2015;313(5):471–82.
39. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 27 maggio 2017;389(10084):2105–16.
40. Cali G, Forlani F, Giambanco L, Amico ML, Vallone M, Puccio G, et al. Prophylactic use of intravascular balloon catheters in women with placenta accreta, increta and percreta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* agosto 2014;179:36–41.
41. Salim R, Chulski A, Romano S, Garmi G, Rudin M, Shalev E. Precesarean

Prophylactic Balloon Catheters for Suspected Placenta Accreta: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* novembre 2015;126(5):1022–8.

42. Pather S, Strockyj S, Richards A, Campbell N, de Vries B, Ogle R. Maternal outcome after conservative management of placenta percreta at caesarean section: a report of three cases and a review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* febbraio 2014;54(1):84–7.

43. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* luglio 2016;140(7):698–713.

44. Lee JY, Lee M, Lee SK. Role of endometrial immune cells in implantation. *Clin Exp Reprod Med.* 30 settembre 2011;38(3):119–25.

45. Harris LK, Benagiano M, D’Elios MM, Brosens I, Benagiano G. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am J Obstet Gynecol.* novembre 2019;221(5):457–69.

46. Che JH, Zheng ZM, Li MQ, Yao X. Macrophage polarization in placenta accreta and macrophage-trophoblast interactions. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. dicembre 2022;88(6):e13611.

47. Violette CJ, Mandelbaum RS, Matsuzaki S, Ouzounian JG, Paulson RJ, Matsuo K. Assessment of abnormal placentation in pregnancies conceived with assisted reproductive technology. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* novembre 2023;163(2):555–62.