



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
ITALIAN OBSTETRIC SURVEILLANCE SYSTEM  
SOCIETÀ ITALIANA DI ANATOMIA PATOLOGICA E  
CITODIAGNOSTICA**

**INDICAZIONI PER L'ESECUZIONE  
E LA  
VALUTAZIONE DI ADEGUATEZZA  
DELL'AUTOPSIA  
PER RISCONTRO DIAGNOSTICO  
IN CASO DI MORTE MATERNA**

*Progetto*  
**SORVEGLIANZA DELLA MORTALITÀ MATERNA:  
PROGETTO PILOTA IN REGIONI DEL NORD, CENTRO E SUD  
ITALIA**

*Progetto realizzato con il supporto finanziario del  
MINISTERO DELLA SALUTE -CMM*

## GRUPPO DI LAVORO

### Coordinatori:

#### **Gaetano Bulfamante**

*Professore Associato, Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Milano  
Membro del Comitato Tecnico-Scientifico nazionale del progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Serena Donati**

*Responsabile scientifico del progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"  
Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità Roma*

### Componenti:

#### **Giovanni Bartoloni**

*Ricercatore Confermato, Anatomia Patologica, Dipartimento "G.F. Ingrassia" - A.R.N.A.S. Garibaldi, Università degli Studi di Catania  
Membro del Comitato Regionale della Sicilia per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Giovanni Botta**

*Dirigente Medico, Anatomia Patologica, Presidio Ospedaliero OIRM-Santa Anna, Torino  
Membro del Comitato Regionale del Piemonte per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Giulia d'Amati**

*Professore Associato, Anatomia Patologica, Università degli Studi "Sapienza" di Roma  
Membro del Comitato Regionale del Lazio per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Umberto Ferbo**

*Dirigente Medico, Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, Avellino  
Membro del Comitato Regionale della Campania per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Vincenzo Nardini**

*Dirigente Medico, Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Pisa  
Membro del Comitato Regionale della Toscana per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

#### **Angela Salerno**

*Dirigente Medico, Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera "Ospedale Maggiore", Bologna  
Membro del Comitato Regionale dell'Emilia-Romagna per il progetto "Sorveglianza della mortalità materna: progetto pilota in Regioni del Nord, Centro e Sud Italia"*

# INDICE



INTRODUZIONE ED OBIETTIVI	Pag. 05
<ul style="list-style-type: none"><li>• La rilevazione della mortalità materna in Italia</li><li>• Le cause della mortalità materna in 5 regioni italiane</li><li>• Il contributo dell'anatomia patologica alla sorveglianza della mortalità materna</li></ul>	
MANUALE PER L'AUTOPSIA IN CASO DI "MORTE MATERNA"	Pag. 09
DOCUMENTAZIONE FOTOGRAFICA	Pag. 10
INDAGINI RADIOLOGICHE	Pag. 13
L'AUTOPSIA AL TAVOLO SETTORIO: TEMPI, CHI E COME	Pag. 14
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prima dell'incisione del cadavere</li><li>• L'esame settorio del cadavere<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Incisione dei piani cutanei e sottocutanei per l'accesso ai visceri del collo e del tronco</li><li>➤ Apertura ed esame della cavità peritoneale</li><li>➤ Apertura ed esame della cavità toracica</li><li>➤ Apertura ed esame delle logge del collo</li><li>➤ Apertura ed esame della cavità della testa ed in particolare di quella cranica</li><li>➤ Apertura ed esame della cavità del midollo spinale</li></ul></li></ul>	Pag. 17 Pag. 21 Pag. 22 Pag. 24 Pag. 26 Pag. 29 Pag. 29 Pag. 31
L'AUTOPSIA DOPO IL TAVOLO SETTORIO	Pag. 31
<ul style="list-style-type: none"><li>• Campionamento per l'esame istologico</li><li>• Asportazione e fissazione in toto di specifici visceri per approfondimenti diagnostici</li><li>• Esame istologico</li></ul>	Pag. 31 Pag. 32 Pag. 33
LE INDAGINI ACCESSORIE POST-AUTOPTICHE	Pag. 34
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnosi molecolare infettivologica<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Protocollo di studio infettivologico molecolare</li></ul></li><li>• Esame genetico dei sospetti di morte cardiaca aritmica improvvisa<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Indicazioni tecniche per lo screening molecolare post-mortem</li><li>➤ Autorizzazione all'esecuzione dell'indagine genetica</li></ul></li><li>• Accertamento tossicologico<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Prelievi di liquidi, organi, tessuti ed annessi</li><li>➤ Conservazione e trasporto</li><li>➤ Tecniche di analisi</li></ul></li></ul>	Pag. 34 Pag. 35 Pag. 36 Pag. 37 Pag. 37 Pag. 38 Pag. 38 Pag. 39 Pag. 39

IL REPORT AUTOPTICO	Pag. 40
INQUADRAMENTO DELLE PATOLOGIE DI MAGGIORE INTERESSE IN CASO DI MORTE MATERNA	Pag. 41
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicazioni procedurali anatomopatologiche in caso di morte materna probabilmente dovuta a sepsi <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Campioni per indagini microbiologiche</li> <li>➤ Morte per influenza</li> <li>➤ Anatomia patologica della SIRS</li> </ul> </li> <li>• Indicazioni procedurali anatomopatologiche in caso di morte materna probabilmente dovuta a embolia di liquido amniotico</li> <li>• Indicazioni procedurali anatomopatologiche in caso di morte materna probabilmente dovuta a anestesia <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Complicanze dell'anestesia generale che possono portare a morbosità o decesso</li> <li>➤ Complicanze dell'anestesia regionale che possono portare a morbosità o decesso</li> <li>➤ Scenari autoptici rilevabili in caso di morte materna in cui l'anestesia sia una delle cause di morte ipotizzabili</li> <li>➤ Prelievi per indagini ancillari da effettuare in caso di autopsia</li> </ul> </li> </ul>	Pag. 45  Pag. 46 Pag. 47 Pag. 47 Pag. 48  Pag. 50  Pag. 50 Pag. 50 Pag. 50  Pag. 51
BIBLIOGRAFIA	Pag. 52
<i>Allegato n. 1:</i> Procedure chirurgiche per il trattamento delle emergenze ostetriche emorragiche	Pag. 55
<i>Allegato n. 2:</i> Flow-Chart per l'esecuzione dell'autopsia	Pag. 61
<i>Allegato n. 3:</i> Scheda prelievi per esame istologico autoptico	Pag. 62
<i>Allegato n. 4:</i> Scheda prelievi per indagini ancillari	Pag. 64
<i>Allegato n. 5:</i> Mortalità materna. Indicatori del report autoptico	Pag. 65

# INTRODUZIONE ED OBIETTIVI



## **La rilevazione della mortalità materna in Italia**

Ridurre le morti materne, prevenire le evitabili e limitare gli esiti negativi materni conseguenti a complicazioni di gravidanza, parto e puerperio sono aspetti cruciali della pratica ostetrica e una priorità di Salute Pubblica. La mortalità materna rispecchia l'efficacia e l'appropriatezza dell'assistenza al percorso nascita e delle cure perinatali di un Sistema Sanitario. Le morti materne, sottostimate in diversi Paesi socialmente avanzati<sup>(1)</sup>, potrebbero essere ridotte del 50% grazie al miglioramento degli standard assistenziali.

In Italia il Ministero della Salute ha sostenuto con continuità, attraverso finanziamenti del Centro per la Prevenzione e Controllo delle Malattie (CCM), una serie di progetti multiregionali, coordinati dal Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del CNESPS – Istituto Superiore di Sanità (ISS), con gli obiettivi di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna, di validare la metodologia di un progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna e di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza al percorso nascita.

Il primo studio ISS-Regioni, realizzato dal 2008 al 2010, ha rilevato, grazie ad un record-linkage tra Registri Regionali di Mortalità e Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), una sottostima del 63% del rapporto di mortalità materna (11,8/100.000 nati vivi) rispetto al dato ISTAT (4,4/100.000) e ha descritto le principali cause associate alla mortalità materna diretta e indiretta nelle cinque regioni partecipanti<sup>(2)</sup>. Il secondo progetto ISS-Regioni, avviato nel 2012 e ancora in corso, ha come obiettivo la definizione, implementazione e validazione di un modello pilota di sorveglianza attiva della mortalità materna in sei Regioni Italiane (Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Sicilia) che coprono il 49% del totale dei nati nel Paese. La rilevazione della totalità delle morti materne e la ricostruzione dei percorsi assistenziali di tutti i casi incidenti permette di agevolare la raccolta di informazioni utili a definire le cause dei decessi e le eventuali criticità assistenziali e/o organizzative

con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e ridurre la mortalità e la grave morbosità materna evitabile. Difatti nei Paesi, come il Regno Unito, dove la sorveglianza ostetrica e le indagini confidenziali sono state attivate da decenni, lo standard assistenziale del percorso nascita è stato notevolmente migliorato<sup>(3)</sup>. Dal 2012 l'Italia fa parte dell'International Network of Obstetric Survey System (INOSS) con il nome di Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) ([www.iss.it/itoss](http://www.iss.it/itoss)) con l'obiettivo di partecipare a studi population-based prospettici su eventi morbosi gravi in gravidanza o al parto<sup>(4)</sup>.

Il progetto pilota di sorveglianza attiva della mortalità materna, iniziato il 1 Febbraio 2013, prende in esame solo le morti entro 42 giorni, sia dirette che indirette che avvengono in tutti i presidi sanitari pubblici e privati dotati di un'unità di ostetricia, terapia intensiva, unità coronarica o stroke- unit delle regioni partecipanti. Rispetto agli studi retrospettivi realizzati mediante record-linkage tra flussi informativi, che fanno comunque parte degli obiettivi del progetto pilota, la sorveglianza attiva offre il grande vantaggio di poter ricostruire nel dettaglio il percorso assistenziale dei casi incidenti, che vengono sottoposti ad Indagine Confidenziale per definire nella totalità degli eventi la causa di morte e la sua eventuale evitabilità.

Le morti materne sono registrate sulla base delle indicazioni della WHO<sup>(5)</sup>:

In base alle definizioni ICD-10 le morti materne sono definite come segue:

- morte materna: morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo *management*, ma non per cause accidentali o incidentali. Questa si classifica ulteriormente in:
  - diretta: morte causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, parto e puerperio, da interventi, omissioni, trattamenti non corretti o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti;
  - indiretta: morte causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza.
- morte materna tardiva: morte di una donna per cause dirette o indirette oltre i 42 giorni ma entro 1 anno dalla fine della gravidanza.
- morte per cause accidentali: morte che si verifica durante la gravidanza, parto e puerperio per cause esterne e che per definizione non sono considerate morti materne.

## **Le cause della mortalità materna in 5 regioni Italiane**

Le morti materne possono essere conseguenza di diverse cause, non sempre ostetriche, e l'aumento dell'età media al parto, pari a 32,6 anni tra le donne Italiane (*Certificato di assistenza al parto –CeDAP- Analisi dell'evento nascita – Anno 2010*), fa aumentare la proporzione di patologie croniche a maggior rischio di grave morbosità e mortalità materna.

Lo studio ISS-Regioni realizzato mediante record-linkage tra i certificati di morte e le schede di dimissione ospedaliera<sup>(2)</sup> ha identificato, nelle 5 regioni partecipanti, 260 decessi di cui 118 (45%) entro 42 giorni dall'esito della gravidanza. Cinquantuno (43%) di questi ultimi sono stati classificati come diretti, 40 (34%) come indiretti, mentre non è stato possibile classificare i restanti 27 casi (23%) ai quali non è stata pertanto attribuita una causa. Le principali cause delle *morti dirette entro 42 giorni* sono in ordine di frequenza: l'emorragia ostetrica, la tromboembolia e i disturbi ipertensivi della gravidanza. Le principali cause delle *morti indirette entro 42 giorni* sono le patologie cerebro-vascolari, quelle cardio-vascolari e le neoplasie. Le *morti tardive* sono prevalentemente indirette e le cause principali comprendono le neoplasie, i suicidi, le patologie cerebrali e quelle cardio-vascolari. L'età della donna oltre i 35 anni, il basso livello di istruzione, la cittadinanza non italiana e il taglio cesareo sono variabili associate ad un maggior rischio di mortalità materna.

L'analisi ha riguardato gli anni compresi tra il 2000 e il 2007 con intervalli temporali variabili da Regione a Regione. Saranno a breve pubblicate le nuove stime che permetteranno di confrontare in maniera omogenea gli MMR regionali durante un arco temporale comune.

## **Il contributo dell'anatomia patologica alla sorveglianza della mortalità materna**

La SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia patologica e Citologia Diagnostica – sezione italiana dell'International Academy of Pathology) ha accettato di partecipare allo Steering Committee nazionale del progetto di sorveglianza della mortalità materna che coinvolge tutte le Società Scientifiche delle discipline interessate alla problematica. Inoltre ogni Comitato Regionale multiprofessionale,

responsabile delle Indagini Confidenziali dei casi incidenti di morte materna, prevede la partecipazione di un anatomico-patologo, professionista rappresentato anche nel Comitato Tecnico-Scientifico nazionale del progetto. Questa collaborazione e integrazione trova il suo razionale nella consapevolezza che la diagnostica autoptica rappresenta uno strumento di insostituibile utilità per il chiarimento della causa e dei meccanismi del decesso.

Considerando in particolare l'utilizzo dell'autopsia nell'ambito di un programma di "sorveglianza epidemiologica", la sua elevata qualità diagnostica è testimoniata non solo dalla precisione e completezza diagnostica raggiunta e dal suo non ancora eguagliato rapporto costi/benefici, ma anche dalla capacità di "dimostrare" quanto rilevato, facendo sì che questo atto medico possa fornire elementi oggettivi per le valutazioni del caso.

Nell'ambito del progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna il presente documento si prefigge di ottimizzare l'impatto della diagnostica autoptica, fornendo alcune indicazioni mirate a rendere uniformi e univocamente interpretabili le procedure di esame, le modalità di stesura dei verbali di esame macroscopico e di esame istologico ed il report diagnostico; nel documento saranno anche forniti gli indicatori per valutare la qualità e l'affidabilità delle singole autopsie ed i criteri per misurarli. Questa valutazione, comunque opportuna, rappresenta una necessità cruciale in un programma di sorveglianza che prevede "Indagini Confidenziali" per ogni caso incidente, al fine di identificare le cause dei decessi materni.

Il monitoraggio delle eventuali criticità o difficoltà di utilizzo di queste indicazioni operative da parte dei professionisti coinvolti, e in particolare delle commissioni regionali che dovranno rilevare le cause di morte materna, renderà il presente documento uno strumento dinamico nel tempo, periodicamente aggiornabile e migliorabile.



# MANUALE PER L'AUTOPSIA IN CASO DI "MORTE MATERNA"



Lo scopo principale dell'autopsia è quello diagnostico, ma immediatamente dopo di esso va posto quello "documentativo".

Rendere manifesti i quadri morfologici su cui si è basata la decisione diagnostica e garantire che "le fonti del giudizio" siano accessibili ad altri, non solo rappresenta un cruciale criterio di qualità diagnostica e un elemento di garanzia per l'operatore, che eventualmente può motivare le basi di un suo errore valutativo allontanando il sospetto di falso diagnostico, ma risolve quello che per secoli è stato identificato come uno dei limiti maggiori dell'autopsia, considerata "atto unico e irripetibile".

Fare sì che, effettuata l'autopsia, i suoi quadri morfologici risultino chiari ed accessibili nel tempo ad altri, è quindi parte del lavoro del professionista che deve avere cura di descriverli, fotografarli e conservarli adeguatamente.

Il fine ultimo del presente documento è favorire l'uniformazione del percorso autoptico, dei suoi criteri diagnostici e delle sue conclusioni epicritiche, in modo da garantire un prodotto omogeneo nelle diverse realtà operative e uno strumento di valore per il programma di sorveglianza della mortalità materna in Italia coordinato dall'ISS.

Dato questo e considerato che le modalità di come si esegue un'autopsia sono state già descritte da più autori dal diciannovesimo secolo ad oggi, questo "Manuale" si prefigge unicamente di fornire alcune indicazioni e "promemoria" utili per l'applicazione dell'esame autoptico allo specifico aspetto degli accertamenti diagnostici in caso di mortalità materna, considerando le moderne indagini integrative e collaterali oggi applicabili.

Anche nella logica di fornire un "promemoria pratico" agli operatori, nella trattazione si è scelto di seguire il flusso del percorso operativo nel suo adeguato svolgimento temporale: pertanto sono state considerate innanzitutto le procedure che vanno eseguite per prime (rilievi fotografici e radiologici;

esame esterno del cadavere; ecc.), indipendentemente dal loro grado d'importanza nella definizione diagnostica finale.

In appendice del documento sono forniti:

- Un promemoria delle principali procedure chirurgiche in caso di emergenze ostetriche emorragiche (Allegato 1)
- Una flow-chart sull'esecuzione dell'autopsia ("vademecum operativo") (Allegato 2)
- Uno schema per l'esecuzione dei prelievi da effettuare per l'esame istologico (Allegato 3)
- Uno schema per l'esecuzione di campioni per indagini ancillari all'autopsia (Allegato 4)
- Gli indicatori per la valutazione dell'esame autoptico (Allegato 5)

## DOCUMENTAZIONE FOTOGRAFICA



Le immagini fotografiche devono documentare non solo l'aspetto esterno del cadavere ma anche le principali fasi al tavolo settorio dell'esame autoptico, le caratteristiche dei principali visceri ed apparati e quelle di eventuali liquidi o materiali contenuti nelle cavità sierose o nei lumi viscerali.

La documentazione fotografica non deve essere riservata alla dimostrazione degli aspetti patologici rilevati nel paziente ma deve documentare anche l'assenza di specifiche condizioni che siano state ipotizzate dal medico specialista che esegue l'autopsia o dai curanti come il possibile nesso causale con il decesso. Nella rivalutazione di un caso autoptico non devono insorgere dubbi sul fatto che qualcosa di importante non sia stato esaminato, dubbi che facilmente insorgono quando nella documentazione prodotta dal primo esaminatore siano presenti solo i rilievi patologici.

La domanda: "Ciò che non risulta descritto era normale o non fu esaminato?" non deve mai insorgere dall'esame di una documentazione autoptica eseguita correttamente.

1. Al fine di ottimizzare la qualità delle immagini e non incrementare oltre misura i tempi di esecuzione dell'autopsia è consigliabile che i rilievi fotografici siano eseguiti da un assistente di sala, adeguatamente istruito, e non dall'operatore.

2. La sequenza delle immagini deve partire dalla documentazione dell'aspetto generale esterno del cadavere, evidenziare le caratteristiche della cute (colore, aree cianotiche, macchie ipostatiche), riportare la presenza di varicosità significative e/o di patologie cutanee diffuse o sospette per malignità (in particolare lesioni pigmentate o vascolari o erose/ulcerate), dimostrare sia eventuali segni di traumatismo o eventi violenti (ematomi, contusioni, lacerazioni, ferite, perforazioni, alterazioni da folgorazione, bruciature, ecc.), che quelli riconducibili a manovre terapeutiche o rianimatorie (ferite chirurgiche, segni di agopuntura, presenza di cateteri, cannule, sondini, ecc.). Successivamente vanno documentate: le caratteristiche del sottocute (in particolare se interessato da raccolte ematiche o edema gelatinoso), il colorito della muscolatura scheletrica, la presenza di raccolte ematiche nei tessuti molli, il colore delle sierose e le caratteristiche di eventuali versamenti nelle cavità corporee (sia "in situ" che dopo loro trasferimento in contenitori graduati trasparenti). Va documentato l'aspetto dei principali apparati e organi del collo e del tronco e, successivamente, le loro aree di patologia o "anomalia". In caso di intervento chirurgico che possa essere ragionevolmente posto in rapporto con il decesso, vanno documentati con attenzione gli esiti anatomici dello stesso e le caratteristiche del campo operatorio, anche se non si riscontrano aspetti anomali o lesioni manifeste. Vanno documentate le caratteristiche del sistema nervoso centrale, quelle delle ossa della scatola cranica (anche dopo asportazione della dura madre meningeale) e le caratteristiche della colonna vertebrale e delle coste visibili dopo l'eviscerazione del cadavere. Vanno documentati tutti i reperti macroscopici patologici considerati in rapporto con il decesso.

3. Le immagini che identificano specifici particolari del cadavere e di sue strutture devono essere contestualizzabili nel quadro generale: fare sempre precedere l'immagine di un particolare da uno o più fotogrammi che permettano di localizzarlo e correlarlo con chiarezza nel soggetto esaminato (per esempio fotografare la superficie anteriore dell'intero soggetto prima di eseguirne particolari ravvicinati del solo torace o del solo collo).

4. Porre sempre vicino al cadavere o a suoi particolari fotografati un indicatore metrico (anche della lunghezza di pochi centimetri), al fine di poterne ricostruire le reali dimensioni anche dal semplice esame dell'immagine.

5. L'immagine fotografica deve riprodurre la realtà dei reperti, mantenendo in particolare i colori originali. Immagini sovra- o sotto-esposte possono alterare anche gravemente le forme e i colori reali, portando ad errori valutativi. In particolare l'uso del flash può causare artefatti gravi della realtà. E' consigliabile ridurre al minimo il suo utilizzo, preferendo una buona illuminazione generale del locale dove si opera o del campo operatorio. L'operatore, prima di considerare conclusa la documentazione fotografica di un particolare aspetto anatomico, deve verificare a monitor se quanto intende dimostrare con quell'immagine risulti aderente alla realtà ed, in particolare, se i colori originali siano mantenuti nel fotogramma, verifica oggi estremamente facilitata dalla fotografia digitale che, rispetto a quella su pellicola, permette di scattare molti fotogrammi senza incremento dei costi e di esaminare immediatamente la qualità dell'immagine ottenuta.

6. Al fine di evitare artefatti nella riproduzione dei quadri anatomici è bene che le proiezioni fotografiche siano perpendicolari al soggetto (antero-posteriore o latero-laterale) evitando quelle prese da piani inclinati.

7. I programmi di acquisizione fotografica sono molteplici; considerati i fini della fotografia condotta durante l'esame autoptico, vanno tuttavia utilizzati quelli che registrano nei singoli file almeno la data e l'ora dello scatto fotografico, come l'esecuzione di eventuali rimaneggiamenti dell'immagine. Quando, dopo l'acquisizione, un'immagine sia rimaneggiata (ritaglio, modifica della nitidezza o della luminosità, modifica dei colori) deve essere conservata quella originale nella "cartella immagini" del caso specifico.

8. In conformità con le norme sul rispetto del cadavere e per evitare violazioni alla privacy dei congiunti, le immagini fotografiche non devono avere caratteri che identifichino gli estremi del reato di "vilipendio" e non devono essere "riconoscibili", non devono cioè permettere di risalire all'identità del soggetto riprodotto. Da quest'ultima necessità ne deriva l'opportunità:

- di eseguire all'inizio dell'autopsia uno o più fotogrammi (il meno possibile) in cui sia chiaramente riconoscibile il soggetto nella sua interezza (viso compreso, quindi, ed eventuale cartellino o identificativo del riscontro autoptico –n° di registrazione; nome e cognome del soggetto);
- di registrare digitalmente questi dati in modo non modificabile e di riporli nella cartella digitale contenente le immagini del caso; tali immagini identificative andranno conservate e rilasciate unicamente a seguito di adeguata e motivata richiesta;
- di effettuare tutte le altre immagini senza identificativi specifici, in modo che non siano, di per sé, correlabili ad un soggetto specifico se non per i dati digitali automaticamente registrati dai sistemi operativi utilizzati (tipo .jpg o .tif, ecc.).

## INDAGINI RADIOLOGICHE



L'indagine radiologica può rappresentare un importante ausilio all'esame autoptico, seppure non vada considerata metodica di routine.

L'utilità di eseguire indagini radiologiche pre-autoptiche o, quando possibile, di accedere a quelle eseguite in vita sul paziente poco prima del decesso, è chiaramente indicata dal 1999 anche dalla Comunità Europea<sup>(6)</sup>.

1. L'esame dello scheletro (total body e/o di suoi specifici segmenti) va considerato nei casi di decesso avvenuto in sede extra-ospedaliera, particolarmente quando il cadavere presenti segni di violenze o ematomi o sospetto di fratture all'esame esterno o durante l'esame autoptico; ugualmente andrebbe eseguito in tutti i casi in cui il cadavere non sia stato rinvenuto nel proprio letto (anche in sede ospedaliera). Tale esame (tramite risonanza magnetica o, se non disponibile, almeno tramite radiografia convenzionale) va effettuato prima della dissezione anatomica del cadavere ma, in particolare se condotto su limitate sedi specifiche (come: segmento di colonna vertebrale; base cranica; specifiche coste), nulla osta che venga eseguito anche in corso di autopsia o alla sua conclusione.

2. L'utilizzo di tomografia computerizzata può essere in casi specifici un valido ausilio all'esame autoptico, anche se il suo potere di risoluzione non è oggi paragonabile a quello dell'indagine integrata macroscopica ed istologica realizzato dall'autopsia. Tuttavia, la valutazione con questa tecnica radiologica di molte strutture cave, particolarmente quelle mantenute nella loro forma e dimensione reale dalla presenza di un liquido (come: spazi liquorali; fistole e fissurazioni parietali; porte erniarie; spazi vascolari intraparenchimali), può risultare più precisa che nell'indagine autoptica.

3. Se l'esame radiologico del cadavere va considerato un importante strumento ancillare all'autopsia, la letteratura scientifica sull'argomento non giustifica la sostituzione dell'autopsia classica con la così detta "virtual autopsy"<sup>(7)</sup>, nemmeno quando integrata da procedure bioptiche transcutanee (così detta "minimally-invasive autopsy")<sup>(8)</sup>.

4. I rilievi radiologici devono essere discussi con il radiologo e devono entrare a fare parte del referto autoptico, esplicitando in esso i risultati anche quando negativi per lesioni o patologie.

## L'AUTOPSIA AL TAVOLO SETTORIO: TEMPI, CHI E COME.



L'autopsia rappresenta il più complesso atto diagnostico medico, perché si confronta con l'intera patologia umana e cerca di definire quanto non si è riusciti a chiarire nel corso di settimane, anni e talvolta della vita intera. Il suo scopo non è solo l'accertamento della "causa mortis" e la definizione della sua dinamica eziologica e patogenetica, ma anche la ricostruzione del quadro clinico complessivo del paziente nell'intero ventaglio delle patologie e degli stili di vita che negli anni l'hanno caratterizzato. Per questo, l'autopsia anatomopatologica non può che essere completa indagando, almeno macroscopicamente, tutte le cavità corporee e, al bisogno, ogni altro settore (arti, masse muscolari, segmenti vascolari, ecc.).

L'esame autoptico deve essere in grado di svolgersi, al bisogno, dalla diagnostica macroscopica a quella istologica, sfruttando tutte le tecniche diagnostiche proprie dell'anatomia patologica, quali l'istochimica,

l'immunoistochimica, la microscopia elettronica, la patologia molecolare e la citogenetica convenzionale e molecolare.

In corso di autopsia è cruciale effettuare e conservare adeguatamente una serie di campioni che potrebbero essere utili per lo svolgimento di esami collaterali (biomolecolari, microbiologici, tossicologici, ecc.): questo impone non solo che questo esame sia eseguito in una struttura attrezzata dell'occorrente per conservare adeguatamente i campioni (frigoriferi, congelatori, terreni di coltura, ecc.) ma anche che le indagini pre-autoptiche (radiologiche) e l'autopsia stessa siano svolte il più rapidamente possibile. L'uso estremamente diffuso di posticipare l'autopsia anche di diversi giorni è un controsenso nell'ambito di una pratica medica capace di giungere ad un dettaglio morfologico e di laboratorio estremamente elevato, ma che deve quasi sempre confrontarsi con tessuti inutilmente lasciati in balia dei fenomeni degenerativi post mortali. Se questo è un evidente atto di incuria verso il paziente, appare inaccettabile non applicare le procedure di accertamento strumentale del decesso nei casi di morte materna: grazie ad esse in poche decine di minuti si può essere in grado di iniziare l'autopsia, ponendosi in quelle condizioni operative ottimali che incrementano la possibilità di definire con esattezza la causa del decesso.

Il momento cruciale dell'autopsia, che contribuisce a identificarla come atto clinico e non di laboratorio, è l'epicrisi: questa deve svolgersi almeno in due momenti. Il primo al tavolo anatomico, subito dopo il completamento dell'esame macroscopico esterno ed interno del cadavere; il secondo, completati gli adeguati approfondimenti diagnostici (almeno istologici), quando il quadro anatomopatologico risulta chiarito. Entrambi questi momenti vanno eseguiti alla presenza del o dei curanti principali discutendo clinicamente con loro i quadri morfologici rilevati e la loro coerenza con quanto rilevato, diagnosticato, ipotizzato in vita. L'epicrisi finale deve fare parte del report finale dell'autopsia (a completamento dell'elenco delle patologie e delle lesioni riscontrate all'autopsia), rappresentando il momento interpretativo finale e comune di quanto rilevato nel post-mortem e in vita.

Nell'ambito specifico del programma di sorveglianza della mortalità materna, l'epicrisi dovrebbe portare anche alla definizione classificativa della modalità di decesso (A: diretta; B: indiretta; C: accidentale).

Le modalità tecniche di esecuzione dell'autopsia sono molteplici e ampiamente descritte dall'inizio del diciannovesimo secolo; ancora oggi rimangono attuali le più classiche, come quella descritta da Carl von Rokitansky (1804 –1878) caratterizzata prima dalla dissezione “in situ” dei visceri e quindi seguita dalla loro rimozione in blocco, quella di Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821 – 1902) in cui i visceri sono rimossi ad uno ad uno dopo averne annotato la topografia e la morfologia, quella di Maurice-Eleonore-Joseph-Lucien Letulle (1853 – 1929) in cui si procede all'eviscerazione in unico blocco dei visceri dalla laringe all'ano per poi analizzarli singolarmente e quella di Anton Ghon (1866 – 1936) che prevede la rimozione in blocco di singoli apparati, come per esempio il blocco cardio-polmonare, quello gastro-enterico o quello uro-genitale. Nel corso degli anni sono state anche proposte modalità integrate tra quelle più classiche, come la tecnica di Joseph Di Rienzi che integra quella di Virchow e quella di Ghon (si isolano ed esaminano in successione specifici apparati, eviscerandone singolarmente le componenti dopo averle esaminate “in situ”).

Ognuna di queste tecniche presenta specifici vantaggi e indicazioni e il presente documento non si prefigge di indicarne una particolare da adottare in caso di morte materna. Ogni operatore è bene che utilizzi quella con cui ha più confidenza; tuttavia, prima di procedere, dovrà valutare con attenzione i diversi quesiti clinici e le specifiche necessità diagnostiche del singolo caso per applicare al bisogno le idonee variazioni alla tecnica standard preferita.

1. L'autopsia è un atto medico che, in caso di morte materna, non può essere affidato alla responsabilità diagnostica di un anatomopatologo in training o comunque fornito solo di un'esperienza limitata o solo altamente settoriale in campi differenti dalla patologia ostetrica e della ginecopatologia<sup>(9)</sup>. La sua complessità operativa, diagnostica ed epicritica deve essere gestita, sino dalle sue prime fasi al tavolo anatomico, da uno specialista di comprovata esperienza che possa operare con tutte le attrezzature adeguate: da questo emerge l'opportunità di affrontare sul territorio l'organizzazione di una “rete esperta” su cui centralizzare la casistica o almeno che renda possibile una pronta accessibilità al consulto da parte degli operatori occasionalmente coinvolti.



2. Nel caso in cui la sua fase condotta al tavolo settorio sia affidata a un medico di non completa esperienza, prima dell'incontro con i curanti in sala anatomica, un medico specialista in anatomia patologica di elevata esperienza nella materia, deve verificare la corretta esecuzione delle procedure, gli aspetti macroscopici rilevati, i quadri patologici emersi, accertandosi della loro corretta interpretazione e del fatto che non ne siano sfuggiti altri.

3. Il medico in training deve partecipare insieme all'anatomopatologo esperto ai colloqui con i curanti, in modo di migliorare la propria capacità di rapportare le evidenze anatomiche alle terapie somministrate, agli atti chirurgici eventualmente condotti, alle diagnosi effettuate in vita ed ai quesiti posti dai curanti.

4. Il referto autoptico deve essere stilato in tempi utili ad una efficace attività di sorveglianza sanitaria: attendere più di tre mesi il report anatomopatologico sulle patologie rilevate impedisce l'adeguato flusso dell'esame multidisciplinare epicritico del caso. Attualmente alcune determinazioni (di biologia molecolare, di tossicologia, ecc.) possono richiedere tempi più lunghi, come è possibile che la valutazione anatomo-clinica del primo pattern di patologie rilevate possa aprire nuove ipotesi di lavoro e necessità di ulteriori indagini anatomopatologiche (per esempio esecuzione di ulteriori colorazioni immunoistochimiche): proprio per questo la diagnostica autoptica deve essere compresa e applicata come un processo dinamico che può perfezionarsi nel tempo, ma che deve rispettare in particolare i tempi delle sue prime fasi.

### **PRIMA DELL'INCISIONE DEL CADAVERE**

1. Ricordarsi che nella documentazione anatomopatologica relativa al caso in esame non si dovrà descrivere solo quanto di patologico o lesivo o anomalo osservato, ma anche la chiara evidenza di avere esaminato con cura tutto quanto era esaminabile ed avere escluso tutte le ipotesi di patologia o lesione che il caso presentava al momento dell'autopsia.

2. Leggere la documentazione clinica disponibile e, nel caso il decesso sia avvenuto al di fuori dell'ospedale, contattare il medico di base della deceduta per acquisire informazioni sul suo stato di

salute dalla gravidanza al decesso. La disponibilità da parte dell'anatomopatologo delle informazioni cliniche non solo è cruciale per guidare il corretto svolgimento dell'autopsia, in quanto permette di cogliere il corretto significato di quadri morfologici che altrimenti potrebbero essere sottovalutati, ma rappresenta un obbligo di Legge (Regolamento di polizia mortuaria. D.P.R. 10.9.1990 n. 285, Capo V, art.37).

In particolare, nel caso in cui sia stato effettuato un intervento chirurgico in gravidanza o nel periodo intercorso tra il suo esito e il decesso della madre, la relazione chirurgica dello stesso dovrà essere trasmessa all'anatomopatologo e da lui esaminata prima dell'esecuzione dell'autopsia.

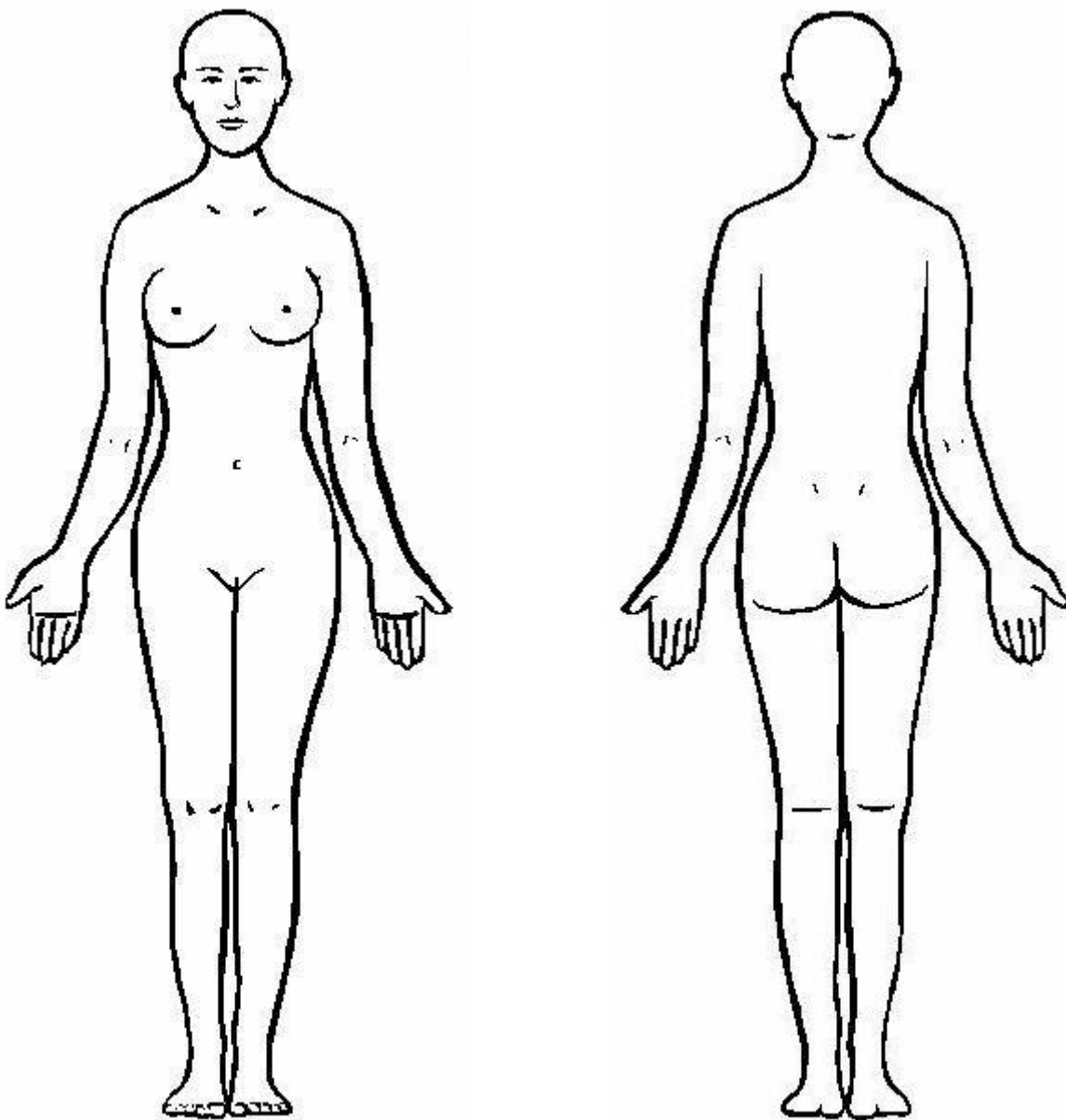
3. Accertarsi nel caso il decesso sia avvenuto durante o poco dopo il parto, specie se a seguito di gravidanza o parto patologici, che la placenta sia stata inviata all'esame anatomopatologico. In questo caso chi esegue l'autopsia deve poterla esaminare direttamente o almeno accedere al suo report diagnostico (includente l'esame macroscopico della stessa). Questa possibilità di accesso al report diagnostico e ai preparati istologici della placenta deve essere garantita anche nel caso il decesso della madre sia avvenuto a distanza dal parto, ma comunque dopo una gravidanza o un parto patologici.

Nel caso la placenta giunga all'anatomopatologo insieme al cadavere della madre, la prima deve essere adeguatamente fotografata, misurata e descritta macroscopicamente prima del campionamento per l'esame istologico, in particolare nel sospetto di patologie che possono associarsi a morte materna (come abruption placentare o placentiti acute); nel caso di quest'ultima evenienza (accertata sulla base di dati clinici o di laboratorio o sospettata dall'anatomopatologo) andrà valutata la fattibilità dell'esecuzione di prelievi per le indagini microbiologiche.

4. Nel caso di isterectomia post-partum (per accretismo placentare, emorragia inarrestabile, lacerazione o altro) anche l'utero (o almeno i suoi preparati istologici se già realizzati al momento del decesso) deve essere inviato all'anatomopatologo che effettua l'autopsia per l'esame macroscopico ed istologico.

5. Pesare il cadavere. Nell'impossibilità di farlo (elemento che caratterizza la sede dove si esegue l'autopsia come poco idonea al suo svolgimento) l'anatomopatologo deve cercare di identificare, nella documentazione clinica disponibile, o sapere dai curanti l'ultimo peso rilevato in vivo.

6. Rilevare la lunghezza complessiva del cadavere (apice del cranio – pianta del piede). Nel caso i due arti inferiori abbiano lunghezza diversa, quella complessiva del soggetto viene determinata basandosi sull'arto più lungo ma deve essere registrata anche la lunghezza dei singoli arti (dalla piega inguinale alla pianta del piede omolaterale o all'estremità inferiore dell'arto omolaterale in caso di assenza di segmenti ossei distali o in caso di amputazione parziale).
7. Eseguire un'accurata osservazione e descrizione esterna del cadavere, anche aiutandosi con uno schema simile a quello riportato nella figura 1.



**Fig. 1.** Schema di ausilio alla descrizione macroscopica esterna del cadavere, utile per la localizzazione di lesioni, ematomi, macchie, aree patologiche, sedi di interventi rianimatori, ecc. L'utilizzo dello schema non esonera dall'accurata compilazione del report autoptico.

Come già in parte descritto nel punto n° 2 del capitolo “Documentazione fotografica”, va posta particolare attenzione ai seguenti elementi, descrivendoli e localizzandoli con precisione:

- a. Caratteristiche del fenotipo complessivo del soggetto (normotipo, brachitipo, longitipo, a struttura armonica o disarmonica –in questo caso specificare perché-, ecc.).
- b. Nel caso sia stato impossibile definire il peso del soggetto, riportare un giudizio sullo stato di nutrizione del cadavere (normopeso, magro, in scadenti condizioni di nutrizione, sovrappeso, obeso, grande obeso).
- c. Caratteristiche di idratazione della cute (normo-idratata, secca, edematosa, idropica).
- d. Presenza di fenomeni post-mortali (caratterizzazione, localizzazione, gradazione) o riferibili a prolungato stazionamento del cadavere in cella frigorifero.
- e. Caratteristiche della cute: colore, aree cianotiche (colore, caratteristiche, sede, estensione), macchie ipostatiche (mobili o fisse), presenza di varicosità significative e/o di patologie cutanee diffuse o sospette per malignità (in particolare lesioni pigmentate o vascolari o erose/ulcerate), segni di traumatismo o eventi violenti (ematomi, contusioni, lacerazioni, ferite, perforazioni, alterazioni da folgorazione, bruciature, ecc.) o riconducibili a manovre terapeutiche o rianimatorie (ferite chirurgiche, segni di agopuntura, presenza di cateteri, cannule, sondini, ecc.). Gli eventuali esiti di incisioni chirurgiche recenti vanno caratterizzati anche nelle loro dimensioni e condizioni (lunghezza; n° di punti o graffette metalliche in sede; n° di punti ceduti; condizioni dei margini –tersi o gementi siero o pus; combacianti o deiscenti; ecc.-; con bordi arrossati o necrotici; ecc.).

I segni di eventuali lesioni traumatiche vanno ricercati con cura anche in corrispondenza dello scalpo, tra i capelli che, nella femmina, spesso rendono difficoltosa l'indagine. L'esame va completato al momento dell'apertura della scatola cranica, dopo avere ribaltato lo scalpo rendendone possibile l'esame della superficie interna.

- f. Presenza di edema (localizzato, diffuso; lieve, moderato; grave; ecc.) o idrope cutanea.
- g. Presenza, localizzazione e caratteristiche di lesioni da decubito.

- h. Caratteristiche, apprezzabili aprendo le palpebre, dei bulbi oculari: asse (in asse, divergenti, convergenti, ecc.), colore dell'iride, aspetto delle sclere (normale, subittero, ittero, soffiusioni emorragiche), delle cornee (opacate/non opacate) e delle pupille (isocoriche, isocicliche, midriasi, ecc.)
- i. Colore, distribuzione e quantità dell'apparato pilifero.
- j. Segni di interventi terapeutici e/o rianimatori, compresa la localizzazione di cannule, sondini, cateteri ecc.. In caso di loro presenza descrivere non solo la sede di introduzione ma anche localizzare e descrivere la posizione del loro apice.

8. Eseguire l'ideale documentazione fotografica degli aspetti esterni del cadavere.

9. Valutare se siano utili indagini radiologiche ed eventualmente farle effettuare.

10. Valutare se siano utili prelievi per indagini microbiologiche ed eventualmente eseguire gli idonei prelievi (cute, lesioni cutanee, ferite chirurgiche suppurate, sfintere anale, cavità nasali, cavità orale, da cateteri o sondini, ecc.); le indagini microbiologiche sul cadavere si ritengono importanti anche nel caso di morte materna successiva a evidenza o sospetto di sepsi materna in gravidanza o di PROM (rottura prematura delle membrane).

11. Predisporre l'attrezzatura idonea all'esecuzione di eventuali campioni per microscopia elettronica (glutaraldeide), indagini di patologia molecolare (RNA later storage solution per purificazione di DNA e RNA), indagini di tossicologia e per il congelamento rapido di tessuti o materiali biologici.

### **L'ESAME SETTORIO DEL CADAVERE**

L'autopsia deve e può essere eseguita senza produrre inutili deturpazioni del cadavere, anche quando sia necessario asportare i bulbi oculari o rimuovere strutture del blocco facciale. Particolare attenzione, senza cedere a compromessi che limitino la necessità diagnostica, va posta operando su soggetti i cui parenti o conoscenti professino religioni che impongano particolari divieti circa il trattamento del cadavere. Di fatto, nella quasi totalità dei casi l'attenzione va posta unicamente nell'evitare tagli che vengano percepiti come "non di tipo chirurgico" (e quindi inutilmente deturpanti) e nel garantire che

dopo l'eviscerazione, l'esame macroscopico e l'effettuazione dei piccoli prelievi necessari all'esame istologico, i visceri (salvo specifiche necessità diagnostiche, debitamente riportate sul protocollo autoptico redatto dopo l'autopsia e conservato nel fascicolo anatomopatologico del caso) siano tutti riposti nel cadavere. Una serena, calma e ferma spiegazione delle motivazioni dell'esame autoptico, la comunicazione empatica di come questo esame rappresenti il più alto livello del "prendersi cura" del malato volendone capire le ragioni del decesso senza abbandonarlo in quanto "morto", la filtrazione di questi concetti tramite mediatori culturali o esponenti religiosi della comunità, nella quasi totalità dei casi appiana ogni problema.

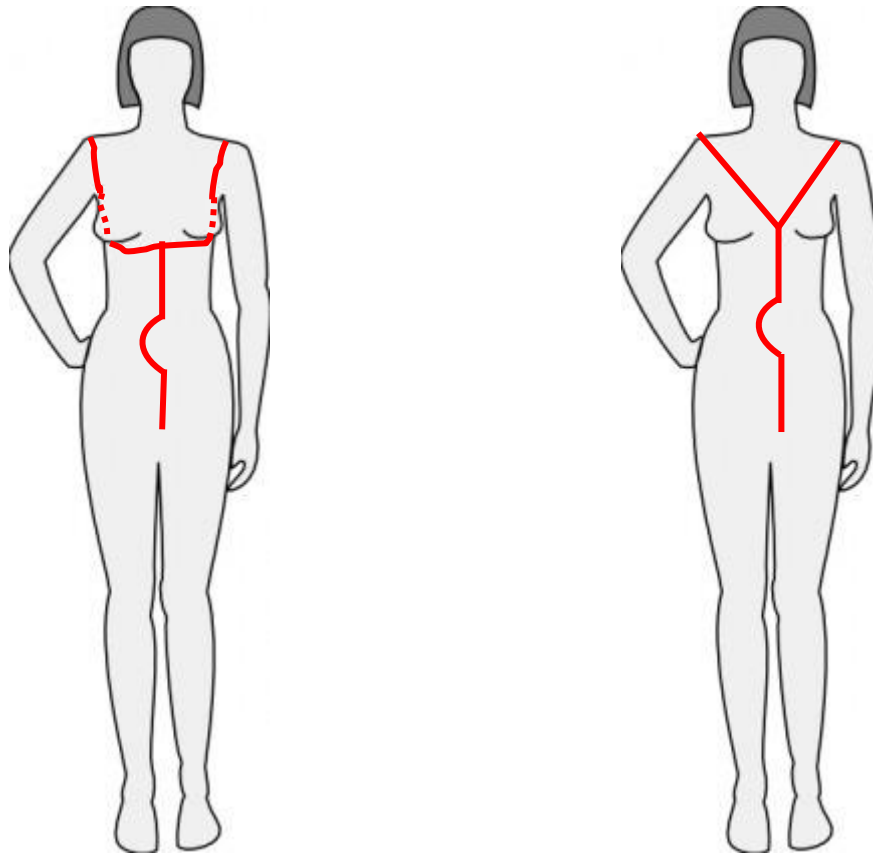
### *Incisione dei piani cutanei e sottocutanei per l'accesso ai visceri del collo e del tronco*

1. Evitare il taglio longitudinale mento-pubico: i minimi vantaggi offerti in termini di tempi di esecuzione e di sutura della incisione non sono confrontabili con le sue ripercussioni negative su famigliari e conoscenti del paziente; difatti incisione e sutura a livello del collo sono occultabili solo apponendo un fazzoletto o un foulard sulla loggia anteriore del collo, che rimarca ancora di più la presenza di qualcosa da nascondere alla vista.

2. Eseguire l'incisione così detta "di cortesia", dizione che deriva dal fatto che essa rimane invisibile anche se il cadavere viene ricomposto con un vestito scollato o con una camicia aperta sul collo e sullo sterno. Questa tecnica prevede due linee di incisione iniziando dall'acromion di entrambe le scapole (Fig. 2 A, pag. 23): la prima incisione decorre a lato e sotto alle mammelle ed assume la forma della lettera "U"; nel punto di sua sovrapposizione, all'apice del processo xifoideo, si diparte la seconda incisione che procede mediana e longitudinale da questo punto al pube, girando a semicerchio sulla destra dell'ombelico.

La modalità "standard" di apertura dei piani cutanei e sottocutanei, più grossolana anche se più facile da suturare (Fig. 2 B, pag. 23), prevede che le incisioni possono diventare tre, assumendo la forma complessiva della lettera "Y" in quanto dagli acromion al processo xifoideo sternale sono condotte due incisioni che attraversano trasversalmente il petto, pur evitando capezzoli ed areole mammarie. E' importante iniziare l'incisione in corrispondenza dell'acromion della scapola (quindi in sede lievemente

dorsale) per potere poi sollevare adeguatamente il triangolo di tessuto cutaneo e sottocutaneo del torace e accedere alla loggia anteriore del collo e al piano muscolare della base mandibolare. Senza ottenere questo è impossibile eviscerare correttamente la lingua, l'ipofaringe e, al bisogno, la parotide agendo senza praticare tagli visibili sul collo e sul volto.



**Fig. 2 A.** Incisione “di cortesia” nella femmina.

**Fig. 2 B.** Incisione “standard” nella femmina.

3. Rilevare lo spessore del pannicolo adiposo sottocutaneo a livello del torace e dell'addome, in particolare quando non sia stato possibile pesare il cadavere o registrarne il peso poco prima del decesso.

4. Rilevare e descrivere (sede, dimensioni, caratteristiche) la presenza di raccolte liquide (ematomi, ascessi, materiale gelatinoso) nello spessore dei tessuti compresi tra l'epidermide e la superficie ossea della gabbia toracica o il peritoneo.

5. Rilevare il numero delle costole a destra e a sinistra e ricercare con attenzione la presenza di eventuali soffusioni ematiche in corrispondenza delle ossa della gabbia toracica (da fratture anche “composte”).

6. Rilevare eventuale pallore (localizzato o diffuso) dei muscoli scheletrici.

### *Apertura ed esame della cavità peritoneale*

1. Valutare l'integrità del sacco peritoneale, descrivendone eventuali aree patologiche o sede di trauma.
2. Descrivere e quantizzare la presenza di eventuali versamenti liberi in cavità o di eventuali raccolte saccate. I materiali liquidi o semisolidi rinvenuti in cavità devono essere quantizzati il più precisamente possibile, trasferendoli in un contenitore graduato.

Quando il contenuto non sia francamente ematico (nel qual caso va riportato se esso comprenda coaguli ematici e il loro eventuale volume complessivo) astenersi da descrizioni ambigue, come “versamento siero-ematico” o “versamento tinto di sangue”. Queste dizioni hanno un preciso valore medico-legale e certificano che con certezza nel liquido rilevato vi sia sangue (e non solo emazie trasudate o siero, ma sangue) ed impongono poi di definire da dove sia fuoriuscito e in quale percentuale rispetto al volume complessivo del liquido repertato. In questo caso si dovrà pertanto chiedere al laboratorio di chimica-clinica di quantizzare il sangue presente; nella maggior parte dei casi, ricordando anche che è fisiologica una modesta diapedesi extravascolare di emazie nei giorni successivi il decesso, appare sufficiente quantificare il liquido rilevato descrivendolo nei suoi caratteri di trasparenza (limpido, torbido, ecc.), densità (fluido, denso, ecc.) e colore (acqua di fonte, citrino, giallo oro, rosato, rossastro, ecc.). In definitiva: astenersi da giudizi diagnostici che non siano comprovabili e ricordare che l'occhio umano non può sostituire il laboratorio di chimica clinica.

3. Nel caso di franco rinvenimento di sangue nella cavità peritoneale o di imbibizione ematica di specifiche strutture (mesentere, retroperitoneo, ecc.) è obbligatoria la verifica "in situ" delle seguenti patologie: A. rottura di utero; B. gravidanza ectopica; C. lacerazione di un vaso intestinale (in particolare se il parto era stato di tipo “operativo”); D. dissezione aortica o di vaso ilare splenico; E. rottura della glissoniana epatica o della capsula splenica; F. emorragia epatica in corso di sindrome HELLP o di coagulazione intravasale disseminata (CID).

4. Nel caso di rilievo di raccolte purulente o di esiti fibro-aderenziali di peritonite va dichiarata la ricerca di perforazioni intestinali o diverticoli, e il risultato ottenuto.



5. Valutare con cura l'aspetto e la dimensione dei linfonodi mesenterici e lo stato dei vasi ematici mesenterici, definendo l'eventuale presenza di infarti, volvoli, masse, malformazioni viscerali o vascolari.
6. Nel caso di esiti di interventi chirurgici, in particolare se a carico dell'apparato genitale, bisogna descrivere con cura il quadro rilevato nel campo operatorio, rapportando questi dati al tipo di intervento eseguito in vita (vedi allegato n° 1). E' necessario che l'anatomopatologo conosca nei dettagli, valutandone con esattezza la correttezza e gli esiti anatomici, il tipo di intervento chirurgico subito dalla paziente che sta esaminando con l'autopsia. Naturalmente questa valutazione va fatta alla presenza del chirurgo che ha operato.
7. Nel caso di interventi chirurgici recenti (in particolare se correlati al parto, come taglio cesareo, isterectomia peri partum, ecc.) andranno verificate con estrema attenzione le singole suture e lo stato dei tessuti limitrofi, descrivendone lo stato (con particolare riferimento alla presenza di granulomatosi reattive, infiltrazioni emorragiche o raccolte infiammatorie).
8. Prima di sezionare completamente la vena cava inferiore per eviscerare il fegato, verificare la pervietà delle vene sovraepatiche aprendole "in situ".
9. Registrare il peso dei principali visceri addominali.
10. Valutare con cura il contenuto intestinale, eventualmente raccogliendolo in parte per esami microbiologici o tossicologici, aprendo il lume dello stesso; dopo averlo esaminato "in situ", rimuoverlo lavandolo per esaminare la mucosa viscerale. Evitare di spremerlo dall'intestino chiuso: la manovra oltre che inappropriata e diagnosticamente lesiva, rischia di danneggiare irrimediabilmente anche la parete intestinale ed eventuali lesioni mucose o parietali.
11. Esaminare sempre con estrema attenzione l'utero, i suoi annessi e le strutture anatomiche adiacenti. Eseguire nell'ipotesi di sepsi materna o di infezione endouterina nella fase conclusiva della gravidanza specifici tamponi per esami microbiologici su: cavità del corpo dell'utero, cavità della cervice uterina, vagina.

12. Una volta condotto l'esame dei visceri principali e praticata la loro eviscerazione, verificare lo stato del retro-peritoneo, eventualmente incidendolo ed andando a verificarne gli aspetti dubbi o francamente patologici. In particolare quando la problematica appare correlata a singoli vasi ematici o linfatici è indispensabile il loro isolamento e il loro esame "in situ", per evitare il rischio di rimuovere trombi endo-parietali o di misconoscere o praticare artefattualmente lacerazioni parietali.

13. Un errore comune e grave nell'indagine dei vasi ematici è quello di specillarli per verificarne la pervietà: in questo modo si rimuovono iatrogenicamente eventuali trombi in fase recente o intermedia di organizzazione. L'esame dei vasi ematici e linfatici va eseguito macroscopicamente tramite tagli seriati su piani trasversi distanziati 4-5 mm l'uno dall'altro, per non correre il rischio di rimuovere eventuali formazioni trombotiche endoluminali o di creare artefatti e lacerazioni iatrogene.

14. Una volta liberata la cavità peritoneale dai visceri contenuti bisogna provvedere, con forza, alla spremitura della vena femorale nel suo tratto corrispondente alla loggia interna della coscia, al fine di verificare se da essa refluisca sangue liquido in addome. Nel caso questo non avvenga, particolarmente in presenza di segni cutanei e palpatori riferibili a flebite superficiale o profonda, bisogna provvedere alla dissezione della vena femorale e/o delle vene safene.

15. Nel caso di lesioni o patologie a carico dell'apparato genitale o dei suoi residui in caso di isterectomia peri-partum, appare indispensabile isolare ed esaminare tutto l'apparato genitale, sia esterno che interno. In questo caso si deve provvedere alla sua eviscerazione completa (dalla vulva alle componenti interne residue più craniali) secondo le ben note modalità autoptiche.

16. Al termine dell'esame della cavità peritoneale va esaminato con cura il muscolo diaframma, come per il resto dichiarandone nella relazione autoptica le caratteristiche, che può essere sede anche di piccole porte erniarie o sierositi focali o soffiusioni emorragiche.

### ***Apertura ed esame della cavità toracica***

Aperta la gabbia toracica, descritti e documentati eventuali liquidi presenti nelle cavità pleuriche e in quella pericardica, procedere come di consueto, ricordando che i principali organi toracici possono essere causa di patologie o lesioni che frequentemente rappresentano la causa della morte materna.

1. Verificare minuziosamente le caratteristiche delle sierose, ricercando, localizzando e quantizzando eventuali soffiusioni emorragiche, anche di piccole dimensioni.
2. Esaminare il mediastino verificandone la posizione e verificare le dimensioni dell'aia cardiaca.
3. L'esame dei polmoni va condotto anche tramite docimasia idrostatica (almeno un paio di frammenti parenchimali profondi, di 1-2 mm di asse maggiore, per ogni lobo, possibilmente prelevati prima di avere eviscerato l'apparato respiratorio e ad adeguata distanza dalle aree declivi, ipostatiche): la sua positività (affondamento dei frammenti) non corrisponde necessariamente alla presenza di polmonite ma può derivare anche da ingorgo degli spazi alveolari da parte di sangue o edema.
4. La corretta quantificazione dell'edema polmonare è complessa, difficilmente produce un dato affidabile e necessita dell'integrazione della docimasia visiva (valutazione della quantità e delle caratteristiche del liquido che geme sulla superficie di taglio alla spremitura del parenchima), con quella idrostatica e quella istologica. Va posta attenzione a non utilizzare per la docimasia idrostatica e per la diagnostica istologica, frammenti polmonari spremuti con troppo vigore durante l'esame macroscopico e nell'interpretazione del singolo caso va ricordato che la quantità di materiale intra-alveolare registrato nei differenti tipi di docimasia, può variare sensibilmente.

Nonostante questo, va ricordato che la corretta individuazione e, se possibile, quantificazione dell'edema polmonare è cruciale in relazione a eventuali trattamenti di supporto (apporto di liquidi; sindrome polmonare da danno trasfusionale; ecc.) che vanno ricercati nei dati clinici.

5. L'embolia polmonare da liquido amniotico può essere causa di morte materna<sup>(10,11)</sup>. Ricordare che l'identificazione di "cellularità del liquido amniotico" nei vasi ematici polmonari deve basarsi sull'identificazione di elementi epiteliali cutanei (in particolare squame cornee) o delle basse vie urinarie o intestinali e non sulla presenza di trofoblasto, in quanto questa cellularità è fisiologicamente presente nel sangue della madre anche per molti anni dopo la gravidanza. Ne deriva che l'ausilio diagnostico dell'immunoistochimica deve essere basato in particolare sull'utilizzo di marcatori per l'epitelio cutaneo o transizionale e non sull'utilizzo della betaHCG o di altri marcatori di trofoblasto.

Qualora il contesto clinico faccia sospettare una embolia da liquido amniotico il campionamento polmonare per l'esame istologico dovrebbe essere molto più esteso di quello convenzionale, prelevando più campioni per lobo polmonare ed eseguendo su tutti sia le colorazioni Ematossilina-Eosina e Oil Red O (quest'ultima preferibilmente su sezioni non fissate, tagliate al criostato), sia le colorazioni immunohistochimiche EA1/EA3 (citocheratine pool), 34beta E12 e CK 5/6 (citocheratine ad alto peso molecolare) e TKH-2 .

6. L'esame del cuore e dei grandi vasi a esso afferenti ed efferenti va eseguito non solo con estrema cura, ma anche operando in modo da lasciare riconoscibili le strutture cardiache, in modo che sia possibile accedere, al bisogno, ad un secondo parere. I quadri morfologici cardiaci associati ad aritmia anche fatale (come per esempio ipertrofia diffusa o segmentaria del setto interventricolare, displasia aritmogena del ventricolo destro, ecc.) possono essere sfumati e non venire immediatamente colti da un occhio non estremamente esperto. Ugualmente l'identificazione e la corretta valutazione del peso da dare a una miocardite possono essere elementi meritevoli di una consulenza superspecialistica.

7. La rimozione del sangue o la diagnosi differenziale macroscopica tra coaguli postmortali versus trombi recenti presenti nelle camere cardiache o nei grandi vasi, va eseguita prima di porre il viscere nel liquido di fissazione.

8. Il cuore è organo a cui porre grande attenzione nei casi di "morte improvvisa" o in quelli avvenuti senza testimoni (soggetto rinvenuto cadavere). Prima di eviscerarlo ricordarsi di aprire l'arteria polmonare in modo da evidenziare la presenza di eventuali trombo/emboli, che potrebbero essere mobilizzati e alterati irrimediabilmente nel corso delle manipolazioni per la sua estrazione. L'esame anatomopatologico del cuore deve essere minuzioso e condotto in modo sistematico, comprendendo uno studio accurato e particolareggiato dei vasi del circolo coronarico ed eseguendo un'estesa e precisa (registrando le singole sedi di prelievo) mappatura per l'esame istologico. In caso di "morte improvvisa" o di soggetto rinvenuto cadavere si consiglia di effettuare l'esame cardiaco secondo le indicazioni della letteratura specialistica<sup>(12,13)</sup>.

Il cuore va pesato dopo averlo vuotato dal sangue eventualmente contenuto ed avere reciso i grandi

vasi nei punti di ingresso od emergenza dalle cavità.

### *Apertura ed esame delle logge del collo*

La loggia del collo contiene, oltre ai principali visceri il cui esame è condotto con regolarità e attenzione in sede autoptica, anche numerose piccole strutture che vanno esaminate almeno macroscopicamente con attenzione.

In particolare lo stato di vasi ematici (superficiali e profondi), di linfonodi e di masse muscolari va considerato con cura, ricordando che in questa area sono frequenti ectopie tessutali e piccole neoformazioni secernenti che possono produrre gravi ripercussioni sul paziente. Ogni nodulo sospetto va esaminato istologicamente.

Parimenti vanno esaminati i lumi dei vasi del collo, poiché anche in persone giovani possono essere sede di lesioni aterosclerotiche anche di rilievo.

### *Apertura ed esame delle cavità della testa ed in particolare di quella cranica*

L'esame dell'encefalo va condotto sempre, anche quando subito dopo il decesso siano state eseguite indagini radiologiche o ecografiche: se la morte consegue ad un danno acuto del sistema nervoso centrale queste immagini rileveranno spesso quadri chiaramente anomali ma aspecifici, che solo un corretto ed esperto esame anatomopatologico macroscopico (pre e post-fissazione) ed istologico potranno definire nelle specifiche entità nosologiche.

Anche quando la consistenza dell'encefalo sia così ridotta da impedirne la corretta rimozione e fissazione, deve essere almeno condotto un esame macroscopico complessivo per verificare la presenza di grossolane emorragie o aree di necrosi o segni di meningite o aree sospette per neoplasia: ricordare che l'unica neoplasia causa di morte materna *diretta* è il coriocarcinoma, neoplasia in grado di dare metastasi a livello del sistema nervoso centrale, caratterizzate macroscopicamente da aree altamente necrotico-emorragiche.

Vanno inoltre ricercate con grande cura emorragie subaracnoidee, eventuali aneurismi o malformazioni vascolari, trombosi dei seni sagittali, dopo avere valutato nella documentazione clinica la presenza di indicazioni suggestive per stroke o sindrome eclamptica.

Quando, per la sua grave e diffusa riduzione di consistenza, non sia possibile fissare l'encefalo in toto e campionarlo per l'esame istologico, vanno eseguiti minuti multipli prelievi delle meningi e del parenchima per supportare l'esame macroscopico condotto: in questi casi il vero limite dell'indagine anatomopatologica, nella genericità dei casi di morte materna, è costituito dalla estrema difficoltà di cogliere le lesioni ipossico-ischemiche, in particolare se recenti.

Il tronco cerebrale va prelevato sempre nella sua interezza cercando di rimuovere anche il primo tratto del midollo spinale cervicale. L'esame del tronco cerebrale va condotto con estrema attenzione in particolare nei casi di "morte materna improvvisa" rimasta *sine causa* dopo le normali indagini autoptiche e istologiche.

Prelevare sempre anche l'ipofisi in quanto quest'organo in gravidanza può sviluppare neoplasie benigne (adenoma) e più raramente apoplezia.

Nel caso di evidenza di emorragia subaracnoidea *sine causa* si ricorda di verificare l'ipotesi di dissecazione dell'arteria vertebrale tramite suo esame anatomopatologico, procedendo dall'arteria succlavia a quella basilare<sup>(14)</sup>: considerato l'elevato grado di distruzione anatomica prevista da questa indagine, se possibile, si consiglia l'esecuzione di esame radiologico (TC o RM) post mortem.

L'encefalo va pesato: al fine di preservarne l'integrità evitare di eviscerarlo, porlo sul tavolo settorio per fotografarlo-esaminarlo e poi riprenderlo per porlo sulla bilancia. Il tutto costituisce un inutile traumatismo.

Procedere come segue:

1. Porre su una bilancia il vaso, in cui il viscere sarà riposto, già contenente il liquido di fissazione e con il relativo coperchio e registrarne il peso.
2. Preparare un segmento di spago sottile lungo circa 50 cm.
3. Rimuovere la calotta cranica.
4. Fotografare l'encefalo "in situ" prima e dopo avere rimosso la dura madre meningea.
5. Eviscerarlo e, nel caso si rilevino alterazioni sulla sua superficie basale, farlo fotografare mentre è tenuto nelle mani dell'operatore.

6. Inserire e fare scorrere lo spago al di sotto dell'arteria basilare del poligono del Willis, in modo che questa passi, a cavaliere, circa al centro del segmento di spago.
7. Immergere delicatamente l'encefalo (cervello, cervelletto, tronco cerebrale e primo tratto del midollo spinale in unico blocco) nel liquido di fissazione, facendo in modo che i capi dello spago rimangano al di fuori del vaso: tirandoli lievemente si posizionerà l'encefalo al centro del vaso, evitando che ne tocchi le pareti ed il fondo.
8. Chiudere con il coperchio il vaso: si bloccherà lo spago nella posizione desiderata, evitando che l'encefalo durante la fissazione acquisisca forme anomale per decubito.
9. Riporre il vaso con l'encefalo sulla bilancia e, per differenza, rilevarne il peso.

#### *Apertura ed esame della cavità del midollo spinale*

L'apertura dello speco vertebrale, per eseguire l'ispezione del midollo spinale e delle sue meningi, va riservata ai casi in cui, al termine della fase macroscopica dell'autopsia, non siano emerse ragionevoli cause di decesso. In particolare quando si provvede a questa valutazione, vanno ricercate emorragie (meningee o parenchimali), siringomielia (dilatazione del canale ependimale), segni di flogosi (comprese le raccolte purulente saccate), infarti. In questo caso vanno considerati anche quelli lombo-caudali che possono derivare da ostruzione (spontanea o iatrogena) di arterie vertebrali anomale.

## L'AUTOPSIA DOPO IL TAVOLO SETTORIO



### CAMPIONAMENTO PER L'ESAME ISTOLOGICO

Nel corso dell'esame autoptico al tavolo anatomico si deve provvedere alla selezione dei campioni da sottoporre ad esame istologico. La loro individuazione e quantità va affidata allo specialista impegnato nella diagnostica del singolo caso che raccoglierà materiale sufficiente a dimostrare adeguatamente sia le patologie presenti che l'assenza di altre ipotizzate o sospettabili.

In particolare il campionamento per esame istologico del cuore, dei polmoni e dell'encefalo va fatto in maniera ampia, soprattutto quando vi sia ipotesi di embolia di liquido amniotico, miocarditi o miocardiopatie, sepsi, encefalopatie ischemiche o infettive.

Sebbene in maniera non necessariamente estesa, vanno sempre campionati il fegato, il pancreas, la milza, i reni oltre che un segmento osseo idoneo allo studio del midollo emopoietico.

Nell'appendice n. 3 del presente documento è riportato un modello per la registrazione delle sedi di campionamento e del numero di campioni eseguiti.

Indipendentemente dalle scelte dei singoli operatori va sottolineata la necessità di identificare con chiarezza ed esaustività la provenienza dei singoli campioni, evitando, a puro titolo d'esempio, formulazioni come “fegato 1”, “fegato 2”, “fegato 3” ma indicando con precisione “fegato: lobo destro, superficie superiore”, “fegato: lobo destro, area pericolecistica”, ecc.

Il campionamento deve tenere conto dell'eventuale necessità di indagini ancillari effettuabili su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina (colorazioni speciali, immunoistochimiche, FISH, biologia molecolare) ma deve anche valutare l'opportunità di prelievi non fissati per indagini immunoistochimiche in fluorescenza (per esempio nel sospetto di patologie da immunocomplessi circolanti) o in glutaraldeide per indagini ultrastrutturali (per esempio campione di rene nel sospetto di sindrome eclamptica).

I campioni prima della loro rifilatura e processazione vanno fissati per 12-24 ore in adeguato volume di formalina tamponata: una fissazione più prolungata può inficiare la possibilità di successive indagini immunoistochimiche o di patologia molecolare.

## **ASPORTAZIONE E FISSAZIONE IN TOTO DI SPECIFICI VISCERI PER APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI**

Come più volte ribadito i visceri rimossi dal cadavere per il loro esame macroscopico (comprendente anche la loro apertura o macro-seriazione, oltre che pesatura ed eventuale documentazione fotografica)



vanno preferibilmente riposti nel cadavere, in particolare se la paziente appartiene a religioni diverse da quella cattolica.

Tuttavia, considerata la particolarità dell'evento qui trattato (la morte materna), l'ampia gamma di patologie e condizioni (anche rare) che la possono produrre e la sua particolare problematicità anche umana e sociale, può essere indicato e necessario prelevare e fissare interi organi per eseguire su di essi un esame più approfondito di quello possibile al tavolo anatomico o richiedere una consulenza esperta.

In particolare si ritiene utile valutare sempre l'opportunità di fissare in toto, dopo adeguato esame *in situ* e documentazione fotografica dello stesso e delle strutture circostanti e sua analisi macroscopica “a fresco” dopo eviscerazione, l'utero (comprensivo di annessi ed eventualmente del III interno della vagina), il cuore e l'encefalo (o almeno il tronco cerebrale).

Questo materiale andrà adeguatamente fissato in formalina (mantenendo un rapporto volumetrico tra fissativo e campioni di 9:1 e cambiando la formalina ogni 2-3 giorni sino ad adeguata fissazione –circa 20 giorni per l'encefalo) e dopo il suo esame e campionamento definitivo, o comunque alla fine del processo diagnostico-epicritico sul caso, rilasciato secondo le procedure previste (incenerimento unitamente ai campioni operatori fissati o consegna, dopo adeguata e prolungato lavaggio in acqua, ai familiari che li richiedano per la tumulazione).

Il prelievo di organi e la loro conservazione temporanea a scopo diagnostico non sono soggetti ad autorizzazione da parte dei familiari ma la sua attuazione deve essere “trasparente”: pertanto nel protocollo autoptico conservato agli atti devono essere elencati i visceri o le strutture anatomiche che sono state prelevate in toto, la loro data di posizionamento in fissativo, il luogo dove sono riposti e conservati, l'eventuale loro invio a consulenti esterni e la data del loro rilascio.

## **ESAME ISTOLOGICO**

Al fine di facilitare le “Indagini Confidenziali” previste dal sistema di sorveglianza della mortalità materna, è utile riportare nel protocollo di lavoro anatomopatologico la descrizione per esteso dei

quadri istologici rilevati, oltre che le specifiche entità nosologiche osservate ed inserite nel report diagnostico finale.

Nel protocollo devono essere anche registrate le singole colorazioni e reazioni immunoistochimiche effettuate sui singoli campioni istologici.

Nel caso i preparati istologici siano digitalizzati (vetrino virtuale) e conservati stabilmente su supporto magnetico questo dovrà essere specificato nel protocollo di lavoro anatomopatologico ed essere, come ogni altro dato, evidenziabile e rintracciabile.

## LE INDAGINI ACCESSORIE POST-AUTOPTICHE



In particolari casi selezionati queste indagini possono risultare di fondamentale ausilio alla diagnostica anatomopatologica. Per il loro rilievo economico vanno mirate sui casi in cui i precedenti rilievi (anatomici o anamnestici) ne giustifichino l'utilizzo, scegliendo quelle che abbiano un comprovato valore diagnostico e affidandole per l'esecuzione a laboratori certificati e di comprovata esperienza.

Considerato che la morte materna può coinvolgere soggetti particolarmente giovani alcune di queste indicazioni sono comuni a quelle già definite in sede nazionale ed internazionale per la morte improvvisa sia del lattante che dell'adulto<sup>(15,16,17)</sup>.

### DIAGNOSI MOLECOLARE INFETTIVOLOGICA

In specifici casi è possibile diagnosticare istologicamente l'infezione virale grazie al rilievo di lesioni cellulari patognomiche. Quando vi sia un fondato dubbio istologico di infezione virale, per altro non ulteriormente caratterizzabile, è indicata la ricerca di genoma virale nel tessuto cerebrale, miocardico, polmonare, epatico e/o splenico, linfonodale.

La miocardite è una nota causa di morte improvvisa nei giovani e nell'adulto. A loro volta polmoniti virali possono essere causa di morte improvvisa da insufficienza respiratoria.

La tecnica *gold standard* per l'identificazione della maggior parte degli agenti infettivi risulta essere la polymerase-chain-reaction (PCR) per il DNA e la transcriptasi inversa (RT)-PCR per l'RNA. Lo studio molecolare infettivologico dovrebbe essere rivolto all'identificazione del genoma virale dei più comuni virus encefalo tropici/cardiotropi/pneumotropici e, per la loro diffusione, dei virus coinvolti nella profilassi vaccinale (virus a RNA - enterovirus, morbillovirus, paramixovirus, parainfluenza virus, influenza virus A e B, virus dell'epatite C, virus respiratorio sinciziale, rosolia virus; virus DNA - citomegalovirus, Epstein Barr virus, herpes simplex virus, parvovirus B19, adenovirus, varicella zoster virus, virus epatite virale B -).

### ***Protocollo di studio infettivologico molecolare***

Lo studio molecolare autoptico dovrebbe essere condotto preferenzialmente su materiale fresco o congelato per una massima efficienza e sensibilità del test. Pertanto si procede al prelievo cuneiforme da entrambi i ventricoli cardiaci, di un frammento di circa 1 x 0.5 x 0.5 cm di tessuto polmonare destro e sinistro, epatico e/o splenico, di un linfonodo di dimensioni incrementate, che dovranno essere conservati ciascuno in una provetta contenente 1-2 ml di RNAlater e mantenuti a temperatura ambiente per massimo 24 ore in attesa di rapida processazione del campione, o congelati a -20°, o archiviati a -80°.

In sede autoptica devono essere prelevati anche i seguenti campioni: sangue in provetta sterile con anticoagulante EDTA-tappo viola (almeno 1 ml) e congelato a -20° entro 24 ore; liquido cerebrospinale in provetta sterile e congelato a -20° entro 2 ore dall'autopsia.

Il congelamento a -20° C preserva i campioni adeguatamente per 4-6 mesi, tempo più che sufficiente per svolgere le indagini diagnostiche anatomopatologiche primarie e decidere se sia necessario svolgere indagini molecolari; la conservazione dei campioni in freezer a -80° C risulta pertanto necessaria solo ove si preveda la necessità di rinviare le indagini biomolecolari oltre i 4-6 mesi. E' utile ricordare che il prelievo, la conservazione e lo smaltimento dei campioni dedicati a queste indagini vanno registrati di volta in volta nel protocollo di lavoro autoptico, allegato al fascicolo del caso e che tali azioni sono lecite solo per fini diagnostici.

## ESAME GENETICO DEI SOSPETTI DI MORTE CARDIACA ARITMICA IMPROVVISA

La morte materna può riconoscere molteplici eziopatogenesi, per lo più definibili tramite un adeguato riesame della storia clinica della paziente ed un adeguato esame autoptico completo. Tuttavia, tenuto conto anche della giovane età di molte delle pazienti, va considerato che, al termine dell'iter diagnostico post mortem, in alcuni limitati casi, cosiddetti "sine materia", il reperto strutturale è pressoché normale. In essi, particolarmente se esistevano "in vita" evidenze elettrocardiografiche di aritmie cardiache, va presa in esame l'ipotesi che il decesso possa essere conseguito a morte cardiaca aritmica improvvisa, correlata ad alcune malattie di origine genetica a carattere mendeliano autosomico per lo più dominante. In ordine decrescente d'importanza esse sono la Sindrome del QT Lungo (LQTS), la Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT), la Sindrome di Brugada (BrS) e la Sindrome del QT corto (SQTS)<sup>(18,19,20,21,22)</sup>. La diagnosi genetica in questi casi va condotta limitatamente a quelle alterazioni geniche che abbiano un comprovato significato diagnostico, rimandando alla ricerca altre possibili indagini di non sicuro significato diagnostico. Questo *modus operandi* ha un ruolo cruciale in quanto, da un lato, può portare alla spiegazione di una morte che lascia sempre sconcerto nelle famiglie coinvolte e, dall'altro, permette di effettuare, rapidissimamente ed a costi minimi, lo screening "a cascata" dei familiari, nel 50% dei quali si possono trovare solitamente altri portatori di queste malattie che aumentano il rischio di morte cardiaca improvvisa. Data la grande efficacia delle terapie disponibili, non è giustificabile lasciare non riconosciuti dei portatori delle mutazioni-malattia all'interno delle famiglie già colpite. Inoltre appare evidente il valore medico-legale di questa indagine, poiché evita di inquadrare in maniera erronea un decesso solo perché non si è trovata alcuna sufficiente giustificazione autoptica o clinica a esso. Si ritiene che in corso di autopsia per morte materna vadano sempre eseguiti campioni biologici utili all'esecuzione di queste indagini genético-molecolari, che tuttavia vanno riservate ai casi di nota alterazione del tracciato elettrocardiografico e ai casi in cui l'autopsia e i dati clinici disponibili non abbiano dato chiare ed esaustive indicazioni sulla causa di morte.

### *Indicazioni tecniche per lo screening molecolare post mortem*

Un prelievo ematico in sodio citrato o, meglio, la raccolta di un frammento di milza, rappresentano i campioni biologici per l'estrazione di un DNA di qualità, necessario per uno screening molecolare ampio quale quello dei principali geni alla base della sindrome del QT lungo e delle altre malattie aritmogene di origine genetica. In alternativa può essere impiegato del tessuto epatico oppure cardiaco.

Circa 5 ml di sangue oppure 5 gr di tessuto vanno congelati e conservati ad almeno -20 °C, fino al momento dell'estrazione degli acidi nucleici (una temperatura di -80 °C è preferibile per una conservazione a lungo termine come già discusso nel paragrafo relativo alle indagini infettivologiche molecolari). Nel caso sia necessaria la spedizione a un laboratorio esterno, è opportuno prevedere il trasporto dei campioni biologici a temperatura controllata. Il DNA da tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina non è idoneo per queste indagini di genetica molecolare, potendo portare a risultati falsi positivi.

### *Autorizzazioni all'esecuzione dell'indagine genetica*

Per acquisita norma legale il cadavere non è equiparabile a un bene e, pertanto, non può appartenere a nessuno. Ne deriva che, trovandosi nell'impossibilità di decidere autonomamente e non essendo soggetto a decisioni altrui, i suoi tessuti possono, senza alcuna autorizzazione da parte dei famigliari o congiunti, essere oggetto di accertamenti clinici anche genetici e su patologie costituzionali.

Qualora il medico a cui è stata affidata l'esecuzione dell'autopsia ritenga utile ai fini diagnostici effettuare indagini genetiche per definire la causa del decesso, può farlo in autonomia decisionale, rispondendo al massimo, su di un piano squisitamente finanziario, circa la valutazione dell'utilità ed adeguatezza delle stesse (cioè se la loro esecuzione sia stata motivata dal fallimento delle indagini precedentemente previste ed eseguite).

Diversa è la questione dell'eventuale trasmissione dell'informazione ai famigliari della deceduta nel caso si sia rilevata una alterazione genica correlata a patologia a trasmissione familiare (alterazione genica costituzionale): questi soggetti, debitamente informati con procedura formale (consenso scritto alla notifica di risultati di esami medici che possono avere rilievo sui famigliari o congiunti del deceduto) del

fatto che le eseguite indagini genetiche sul cadavere hanno prodotto informazioni che possono essere utili alla loro salute, possono rifiutare di riceverle.

In questo caso è consigliabile fare firmare loro una dichiarazione specifica di rifiuto, in cui risulti chiaramente che: a) gli è stato proposto di conoscere informazioni genetiche relative a patologie di tipo familiare; b) che queste informazioni riguardano/non riguardano patologie per cui attualmente è disponibile una terapia.

### ACCERTAMENTO TOSSICOLOGICO

Nel caso i dati anamnestici siano sospetti o indicativi di possibile relazione tra il decesso e l'assunzione di xenobiotici appare indicata l'esecuzione di analisi tossicologica. Questa, ogni volta che sia ragionevolmente possibile, dovrà essere mirata alla ricerca di specifici gruppi di sostanze che con elevata probabilità possono essere state assunte dal soggetto (per esempio oppioidi, specifici farmaci, ecc); in caso contrario è consigliabile il così detto approccio di "Full toxicology", basato su un'indagine tossicologica sistematica del tipo "general unknown" (ovvero "ricerca generica indeterminata")<sup>(23,24,25,26,27,28,29,30,31,32)</sup>.

#### *Prelievi di liquidi, organi, tessuti e annessi*

Nella tabella n° 1<sup>(17)</sup> sono suggerite tipologia e quantità dei prelievi cadaverici ritenuti idonei a fine tossicologico forense.

Naturalmente sono utilizzabili altri protocolli in sede locale, purché ufficialmente validati.

PRELIEVI TOSSICOLOGICI		
<i>Liquidi cadaverici</i>		<i>Quantità</i>
1.	Liquido cefalo-rachidiano	<i>In toto</i>
2.	Umor vitreo	<i>In toto</i>
3.	Sangue cardiaco (ventricolo destro)	> 5 mL
4.	Sangue periferico (vena femorale)	> 5 mL
5.	Contenuto gastrico	> 5 mL
6.	Contenuto duodenale	> 5 mL
7.	Bile	> 2 mL
8.	Urina	> 5 mL
<i>Frammenti d'organo</i>		
9.	Encefalo (lobo frontale)	> 5 g
10.	Polmoni	> 10 g
11.	Cuore	> 3 g

12.	Fegato	> 15 g
13.	Milza	> 5 g
14.	Reni	> 5 g
<i>Tessuti</i>		
15.	Adipe	> 10 g
16.	Muscolo scheletrico (ileo-psoas)	> 15 g
<i>Matrici cheratiniche</i>		
17.	Capelli (regione occipitale) <i>prelievo orientato, definendo la lunghezza media dei capelli prelevati e suddividendo il campione nella metà prossima al bulbo e nella metà prossima alla punta</i>	<i>In toto</i>

**Tabella n° 1.** Definizione delle quantità di campione utili al fine di indagine tossicologica con approccio del tipo “ricerca generica indeterminata”<sup>(17)</sup>.

### ***Conservazione e trasporto***

Il range di temperatura ideale per la conservazione dei liquidi e dei frammenti di organi cadaverici è tra – 20 °C e – 70 °C. L'eventuale trasporto delle matrici cadaveriche deve avvenire in azoto liquido o ghiaccio secco. Le matrici cheratiniche (capelli, peli) devono essere conservate in un contenitore plastico ermetico, a temperatura ambiente e in luogo asciutto.

### ***Tecniche di analisi***

Nell'impossibilità di definire una specifica sostanza o un particolare gruppo di esse, l'approccio di “ricerca generica indeterminata” si trova nella necessità di ricercare centinaia di potenziali xenobiotici e/o metaboliti con un ampio range di possibili concentrazioni, in uno scenario in continua evoluzione. Imprescindibile a tal fine è il possesso di un'adeguata metodologia di ricerca indeterminata, cioè di “*blind systematic general unknown*”, volta all'identificazione del maggior numero di xenobiotici idrofili e/o lipofili, acidi, neutri e/o basici eventualmente presenti nei liquidi e/o tessuti cadaverici.

In Letteratura sussiste un'ampia variabilità di metodiche analitiche finalizzate alla ricerca generica indeterminata con differente e/o equivalente efficienza diagnostica, in assenza, tuttavia, di un protocollo analitico condiviso. Tali metodiche variano sia nella fase estrattiva (i.e. liquido-liquido, in fase solida, micro-estrazione in fase solida o combinazioni delle precedenti), sia nella fase propriamente analitica, con approcci combinati di screening immunochimico, gas-cromatografico e/o in cromatografia liquida accoppiata a rilevatori aspecifici e/o a spettrometria di massa, spesso anche ad alta risoluzione. Proprio per questa scarsa definizione di protocolli condivisi, a prescindere dalla scelta

della combinazione delle tecniche estrattive e analitiche da impiegare, è indispensabile affidarsi ad un laboratorio in possesso delle specifiche competenze tossicologico-forensi e di idonea dotazione strumentale.

## IL REPORT AUTOPTICO



Come già evidenziato, il presente documento non ha come oggetto la standardizzazione delle modalità di esecuzione dell'autopsia e di sua refertazione. Tuttavia, come strumento di un programma di sorveglianza della mortalità materna che prevede "Indagini Confidenziali", il presente documento è chiamato a definire i punti della procedura autoptica che più facilmente, se non adeguatamente descritti, possono essere causa di difficoltà o errore interpretativo in chi è chiamato a posteriori a valutare uno specifico caso.

Per questo motivo le presenti note sono state focalizzate sul "*pro memoria*" di atti che, normalmente, l'anatomopatologo che esegue l'autopsia svolge correttamente, ma non formalizza con una modalità che faccia diventare quanto effettuato un dato oggettivo riscontrabile da altri in ogni momento. Se può essere condivisibile che il report diagnostico trasmesso in cartella clinica contenga unicamente l'elenco delle patologie o lesioni rilevate (possibilmente organizzate in una cascata eziopatogenetica e correlate epicriticamente ai dati clinici), appare doveroso (sempre e non solo in caso di morte materna) che nella relazione descrittiva dell'autopsia, archiviata unitamente alle immagini fotografiche come parte integrante della documentazione clinica del paziente, siano riportati tutti gli atti eseguiti e le osservazioni effettuate, anche relative a quadri anatomici ed anatomopatologici di normalità. Lo svolgimento dell'autopsia rappresenta uno degli atti medici di maggiore complessità e richiede una attenzione, un livello diagnostico ed un impiego di tempo elevatissimi che sono parti costituzionali dello specifico professionale e del *workload* dell'anatomopatologo: pertanto bisogna lasciarne traccia chiara e inequivocabile.



Tra queste tracce deve esserci anche quella dell'esatta definizione delle sedi di campionamento per l'esame istologico. L'allegato n° 3 fornisce un modello di riferimento di "scheda prelievi per esame istologico autoptico".

Sempre come strumento di un programma di sorveglianza il presente documento è chiamato a definire gli "indicatori di qualità" che permettano a chi valuta a posteriori il caso di comprendere se una specifica documentazione autoptica sia affidabile o meno. La problematica è di assoluto rilievo poiché l'esame autoptico in una sorveglianza, e nello specifico in quella relativa alle cause di morte materna, rappresenta nella maggior parte dei casi il *gold standard* delle interpretazioni epicritiche e, nei rimanenti, uno degli elementi valutativi maggiori.

Appare evidente come l'esecuzione corretta di una procedura non garantisca di per sé che la diagnosi derivata sia corretta, come appare certo che una diagnosi corretta possa essere effettuata anche a fronte di una procedura non correttamente descritta. Tuttavia una griglia di valutazione della documentazione autoptica come quella qui riportata nell'allegato n° 5, nell'ambito di una sorveglianza di popolazione può facilitare l'identificazione dei casi problematici, meritevoli di chiarimenti da parte del primo operatore.

## INQUADRAMENTO DELLE PATOLOGIE DI MAGGIORE INTERESSE IN CASO DI MORTE MATERNA



Questa sezione del Documento ha la finalità di facilitare la formulazione dell'epicrisi nelle autopsie dei casi di morte materna. E' importante sottolineare che anche nei casi di morte materna la formulazione dell'epicrisi anatomo-clinica si basa sull'identificazione anatomo-patologica del meccanismo del decesso (patogenesi), sulla definizione della patologia che lo ha prodotto o che ha avuto maggior ruolo in esso (eziologia) e sull'identificazione di altre eventualmente presenti, suddivise tra quelle che hanno in

qualche modo avuto ruolo nella realizzazione del decesso e quelle concomitanti ma non interagenti con l'esito finale.

La sezione è costituita da una sintesi delle diagnosi anatomico-patologiche più frequenti nei casi di morte materna, distinte in base alla correlazione diretta o indiretta con la gravidanza, in accordo con le definizioni formulate dalla WHO<sup>(5)</sup> e da un approfondimento dei quadri anatomico-patologici riconducibili alla sepsi, all'embolia di liquido amniotico e alle complicazioni da anestesia tratto da un recente report delle Confidential Enquires into Maternal Deaths and Morbidity di Regno Unito e Irlanda relative agli anni 2009-2012<sup>(33)</sup>

Come già riportato nell'introduzione, in base alle definizioni ICD-10, le morti materne sono definite come segue:

- **morte materna**: morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo *management*, ma non per cause accidentali o incidentali.

Questa si classifica ulteriormente in:

- ***diretta***: morte causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, parto e puerperio, da interventi, omissioni, trattamenti non corretti o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti;
- ***indiretta***: morte causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza.
- **morte materna tardiva**: morte di una donna per cause dirette o indirette oltre i 42 giorni ma entro 1 anno dalla fine della gravidanza.
- **morte per cause accidentali**: morte che si verifica durante la gravidanza, parto e puerperio per cause esterne e che per definizione non sono considerate morti materne.

Esistono alcune aree critiche (neoplasie, suicidi e tossicodipendenze) per le quali l'attribuzione dell'appropriata definizione e classificazione della causa di morte materna risulta complessa. Per queste

il sistema di sorveglianza della mortalità materna coordinato dall'ISS ha adottato la seguente modalità di classificazione:

per i tumori:

- ✓ tra le morti dirette il solo coriocarcinoma
- ✓ tra le morti indirette i soli tumori ormono-dipendenti, ematologici, cutanei e cerebrali
- ✓ tra le morti accidentali tutti gli altri tumori

per i suicidi:

- ✓ tra le morti indirette (precoci o tardive), i casi in cui si ritiene che la gravidanza possa aver influito sulla condizione psichica della donna
- ✓ tra le morti accidentali tutti gli altri casi

per le tossicodipendenze:

- ✓ tra le morti indirette (precoci o tardive), i casi in cui si ritiene che la tossicodipendenza possa aver influito sulla condizione che ha condotto alla morte della donna (ad esempio in caso di patologia cardiaca).
- ✓ tra le morti accidentali tutti gli altri casi

In caso di morte materna diretta i quadri patologici di più frequente rilievo sono:

- L'emorragia ostetrica che può insorgere durante la gestazione a seguito di gravidanza ectopica, aborto spontaneo o interruzione volontaria della gravidanza, ma anche nel peri partum quale conseguenza di atonia uterina, distacco di placenta, placenta previa, accretismo placentare, ritenzione di placenta, lesioni spontanee o iatrogeniche del tratto genitale e coagulazione intravasale disseminata. Ricordiamo brevemente che i principali quadri anatomo-patologici riconducibili all'assistenza clinica per emorragia del peri partum sono l'edema a congestione polmonare con leucoagglutinazione e danno endoteliale e/o danno alveolare diffuso (ARDS) trasfusione-correlati e la dilatazione acuta ventricolare sinistra da sovraccarico di liquidi.
- La trombosi venosa e la tromboembolia polmonare
- L'embolia di liquido amniotico che viene trattata nel dettaglio a seguire

- La malattia ipertensiva della gravidanza, la pre-eclampsia e l'eclampsia i cui principali quadri anatomico patologici sono il complesso “emorragia cerebrale maggiore petecchiale/edema cerebrale/danni ipossici parenchimali” e il danno renale.
- La sepsi genitale e puerperale che viene trattata nel dettaglio a seguire
- Il coriocarcinoma quale unica neoplasia classificabile tra le morti materne dirette

In caso di morte materna indiretta i quadri patologici di più frequente rilievo sono:

- La patologia cardiovascolare che complica più frequentemente le cardiopatie congenite con ipertensione polmonare, l'ipertensione sistemica, l'ipertensione polmonare primitiva, le cardiomiopatie, la patologia dissecante aortica o coronarica e le valvulopatie cardiache con particolare attenzione a quelle correlate a tossicodipendenza.
- La patologia cerebrovascolare che può manifestarsi spesso come emorragia subaracnoidea, infarto cerebrale o trombosi dei seni venosi.
- Le neoplasie della mammella, del corpo e della cervice uterina, dell'ovaio, ematologiche, cutanee e cerebrali.
- La trombofilia/sindrome da fosfolipidi e la porpora trombocitopenica
- L'obesità che rappresenta un fattore di rischio sempre più importante nella patogenesi della grave morbosità e mortalità materna.

A seguire presentiamo un adattamento dell'appendice relativa agli aspetti di pertinenza anatomopatologica delle morti materne secondarie a sepsi, embolia di liquido amniotico e anestesia descritti nel Report delle Confidential Enquires into Maternal Deaths and Morbidity di Regno Unito e Irlanda relative agli anni 2009-2012.<sup>(33)</sup>

## INDICAZIONI PROCEDURALI ANATOMOPATOLOGICHE IN CASO DI MORTE MATERNA PROBABILMENTE DOVUTA A SEPSI.

Gli esami post mortem sono cruciali per definire quanto sia successo, in particolare quando la rapidità dell'infezione non abbia permesso l'esecuzione di sufficienti accertamenti diagnostici.

E' tuttavia fondamentale che questa diagnostica sia affidata ad un anatomopatologo esperto , poiché una corretta diagnosi può fare riclassificare la causa della morte ma una diagnosi errata (confusione tra microbi contaminanti e veri patogeni; scorretta valutazione di SIRS, ecc.) può forviare irrimediabilmente l'inquadramento del caso. E' indispensabile che i dati anatomopatologici siano confrontati e discussi con quelli microbiologici e clinici.

La sepsi può conseguire a:

**1.** Aborto illegale ; **2.** Rottura prematura delle membrane placentari e infezione ascendente del tratto genitale; **3.** Infezione ascendente del tratto genitale conseguente a aborto spontaneo, interruzione volontaria della gravidanza, parto vaginale, taglio cesareo; **4.** Shock settico in una gravida con membrane integre, prima dell'inizio del travaglio; **5.** Sepsì correlata alla gravidanza o al parto, ma non coinvolgente il tratto genitale (per esempio da infezione della ferita del taglio cesareo; infezione da catetere per anestesia locale; polmonite da aspirazione conseguente ad anestesia generale); **6.** Altre infezioni locali o sistemiche casualmente associate alla gravidanza o al parto (per esempio infezione da HIV o tubercolosi) o aggravate dalla gravidanza (per esempio meningite pneumococcica o influenza).

Gli agenti infettivi coinvolti nella morte materna sono molteplici, ma lo Streptococco di gruppo A è particolarmente frequente nelle sopraelencate categorie "3" e "4", mentre i batteri perineali Gram negativi sono frequenti nella categoria "2". Gli accertamenti anatomo-patologici sono cruciali per definire il reale rapporto causale tra infezione e decesso: essi non devono limitarsi alla dimostrazione di una infezione locale, ma devono verificare la presenza di una grave SIRS (systemic inflammatory response syndrome) causa del progressivo deficit multi-organo che è causa del decesso.

### *Accertamenti anatomopatologici*

L'esame istologico deve essere completo e va condotto su tutti gli organi (compreso il midollo osseo), cercando di esaminare o di avere informazioni sugli aspetti anatomopatologici (macroscopici e istologici) della placenta e sullo stato del feto/neonato.

L'autopsia è importante anche per delineare comorbidità che possono rendere la donna più suscettibile di gravi infezioni (per esempio anemia a cellule falciformi, sindrome da immunodeficienza congenita, iposplenismo, malattie croniche polmonari o muscolo-scheletriche o cardiache o epatiche o renali, terapie immunosoppressive, neoplasie maligne o collagenopatie); va ricordato che queste patologie sono sempre più comuni nelle gravide dei Paesi ad alto reddito.

### *Campioni per indagini microbiologiche*

In caso di morte materna, quando possibile (in relazione al rapporto temporale tra parto e morte materna) va raccolto [*si ricorda che in Italia il campionamento da cadavere deve essere eseguito dall'anatomo-patologo nell'ambito dell'autopsia –accertato il decesso anche prima dell'incisione del cadavere-; altri specialisti medici possono eseguire prelievi solo durante i tentativi rianimatori –ndr-*]:

1. Sangue materno, non appena possibile dopo la morte, prendendolo dalle cavità cardiache o dalle vene del collo (non da vasi sotto l'ombelico) e prima che il cadavere sia aperto; nel caso questo sia impossibile deve essere prelevato in sede autoptica un campione pulito di parenchima splenico che deve essere messo in coltura per esame microbiologico;
2. Liquor cefalo-rachidiano se c'è il sospetto di meningite;
3. Decidua;
4. Materiale da ogni focolaio settico presente in qualsiasi organo;
5. Muco e cellule delle cavità nasali posteriori nel caso di sospetto di influenza; i tamponi vanno effettuati in corso di autopsia per l'esecuzione di indagini biomolecolari tramite PCR;
6. Un campione di miocardio nel caso di sospetto di miocardite, per indagini biomolecolari tramite PCR;
7. Campione ematico nel caso di sospetto di infezione da HIV non nota prima del decesso;
8. Sangue e coaguli ematici e urine per eseguire tutte le determinazioni biochimiche e microbiologiche possibili quando non vi sia disponibilità di esami di laboratorio pre mortem.

### *Morte per influenza*

Nel caso di morte da influenza accertata clinicamente, l'autopsia non fornisce significative informazioni aggiuntive su questa patologia; al contrario se al momento dell'autopsia l'influenza è solo sospettata o non confermata, il campionamento viscerale in sede autoptica per la ricerca del virus è imperativo.

Campioni tessutali non fissati delle basse vie respiratorie e dei polmoni devono essere prelevati per il laboratorio di virologia senza dimenticare che è estremamente facile e ugualmente sensibile eseguire tamponi nasofaringei per determinazione virale biomolecolare tramite PCR [*due, uno per seno nasale, anche prima di incidere il cadavere –ndr-*].

### *Anatomia patologica della SIRS*

Sebbene nella sindrome da shock settico la maggior parte degli organi appaia congesta e flaccida, i quadri macroscopici non sono specifici di SIRS a meno di non evidenziare in uno o più organi una infezione purulenta. Il così detto aspetto “settico” della milza non ha nessun valore predittivo nell'identificare un'infezione sistemica fatale.

Al contrario i seguenti aspetti istopatologici sono marcatori diagnostici di SIRS:

1. Emofagocitosi a livello di midollo emopoietico, fegato e milza (la colorazione immunohistochemica con CD68 è utile per dimostrare questo quadro istopatologico);
2. Trombi nei glomeruli renali da CID (coagulazione intravascolare disseminata);
3. Emorragie interstiziali surrenaliche;
4. Danno polmonare acuto;
5. Iper-espressione immunohistochemica di ICAM-1 (CD54; molecola di adesione intercellulare) nell'endotelio polmonare;
6. Edema e flogosi nell'interstizio del muscolo cardiaco (“cuore da SIRS”);
7. Atrofia linfoide nei linfonodi e nella milza.

### *Interpretazione delle infezioni rilevate all'autopsia*

Le infezioni del tratto genitale sono normalmente evidenti sia all'ispezione macroscopica che all'esame istopatologico; se la placenta è disponibile possono essere frequentemente accertate infiammazioni acute .

Al contrario la definizione di una sepsi come causa di morte materna può essere molto difficile nelle donne sottoposte a trattamenti sanitari intensivi, in particolare se sono sopravvissute una settimana o

più. I focolai settici originali possono essere risolti al momento dell'autopsia e gli effetti delle prolungate terapie intensive possono risultare confondenti: questi possono difatti comprendere gravi infezioni opportunistiche come aspergillosi disseminata o infezione da herpes simplex (soprattutto nelle pazienti sottoposte a Ossigenazione Extracorporea a Membrana prima del decesso).

## **INDICAZIONI PROCEDURALI ANATOMOPATOLOGICHE IN CASO DI MORTE MATERNA PROBABILMENTE DOVUTA A EMBOLIA DI LIQUIDO AMNIOTICO.**

L'esame anatomopatologico post mortem è importante non solo per confermare la morte materna da ELA ma anche per escludere altre possibili cause quando la presentazione clinica dell'embolia era risultata atipica (per esempio con quadro clinico caratterizzato da prevalenti emorragie). Compito dell'autopsia è anche quello di escludere altre patologie che possono mimare il quadro clinico dell'ELA (per esempio trombo-embolia polmonare; embolia gassosa; malattie cardiache come aritmie, infarto miocardico, dissecazione aortica, cardiomiopatia peri partum; complicazioni anestesologiche; anafilassi o reazione anafilattica; sepsi ed emorragia post partum; eclampsia). Questa diagnostica anatomopatologica non è semplice e va affidata ad un professionista esperto.

L'ELA è una complicazione del puerperio che normalmente si manifesta repentinamente (nel giro di poche ore) e può avere aspetti radiologici e anatomopatologici subdoli, come ricordato in letteratura<sup>(34,35,36,37,38,39)</sup>. In particolare: "*Le modificazioni patologiche macroscopiche non sono normalmente specifiche e possono comprendere edema, atelettasia, congestione polmonare, enfisema e evidenza di trombosi. Solitamente non sono, tuttavia, identificabili trombi nelle principali arterie polmonari, nel cuore o altrove. Tradizionalmente la diagnosi [di embolia polmonare di liquido amniotico –ndr-] è basata sul rilievo all'interno dei vasi ematici polmonari materni, di detriti fetali, di presumibile origine dal liquido amniotico. Il liquido amniotico contiene cellule epiteliali squamose che originano dalla cute, mucina che origina dal meconio liberato dall'intestino fetale, grasso presente nella vernice caseosa e capelli. Questi costituenti del liquido amniotico possono essere identificati in modo specifico utilizzando rispettivamente marcatori immunoistochimici per le citocheratine AE1/AE3 [cellule epiteliali –ndr-], colorazioni istochimiche come Alcian Blu o Mucicarminio [per le mucine meconiali –ndr-] o Oil Red O [per i lipidi –ndr-] o tramite l'esame*



*del campione istologico a luce polarizzata [per il rilievo di squame cornee o capelli –ndr-]. Secondo Kobayashi e altri, la colorazione immunostochimica con anticorpo monoclonale TKH-2 [che riconosce l'epitopo NeuAc Alfa 2-6GalNAc –ndr-] è un metodo più sensibile delle convenzionali colorazioni con Ematossilina-Eosina o con Alcian Blu, per rilevare meconio e mucine del liquido amniotico nelle sezioni istologiche polmonari di pazienti con AFE [amniotic fluid embolism –ndr-]. Oi e altri, hanno riportato positività alla colorazione per TKH-2 nel lume di vasi polmonari di 14 su 15 (93%) donne affette da AFE. Recentemente Fineschi e altri hanno valutato l'espressione della frazione C3a del complemento come test istopatologico per la diagnosi di AFE fatale, dimostrando che in esse l'espressione di C3a era più bassa rispetto al gruppo-controllo (6 donne decedute per causa traumatica in corso di gravidanza). Detriti fetali sono stati ritrovati anche nei capillari di cervice uterina, segmento uterino inferiore, rene, cuore, fegato, milza, surrene, pancreas e encefalo<sup>34</sup>.*

L'accertamento diagnostico deve obbligatoriamente iniziare con la ricerca (macroscopica ed istologica, basata quest'ultima su di un appropriato campionamento) di ogni lesione a livello della ferita chirurgica del taglio cesareo o della cervice, della vagina, dell'utero isterectomizzato (l'emorragia post partum incontrollabile è un segno classicamente associato ad ELA) e della placenta, che possa rappresentare la porta di ingresso del liquido amniotico nel sistema vascolare materno.

La presenza di cellularità fetale del liquido amniotico nei vasi materni può essere diagnosticata con la colorazione standard Ematossilina-Eosina ma, come detto, va supportata dall'utilizzo di colorazioni speciali. Inoltre il prelievo dei campioni per l'esame istologico va eseguito il prima possibile: la probabilità di rilevare in essi cellularità del liquido amniotico diminuisce dopo la morte con il passare del tempo (sono tuttavia rilevabili anche dopo 7 giorni); il rilievo di mucine del liquido amniotico nei vasi materni polmonari è possibile con la colorazione Alcian Blu entro 2 giorni dal decesso e bisogna inoltre tenere presente che la colorazione può risultare positiva anche sul muco del tratto respiratorio.

E' stato dimostrato che nel peri-parto è possibile rilevare la presenza di materiale del liquido amniotico nel polmone di donne senza evidenza di ELA: questa diagnosi non può pertanto essere basata esclusivamente sul rilievo istopatologico di materiale del liquido amniotico ma va supportata anche da altre contestuali evidenze anatomopatologiche e dai rilievi clinici.

Nella diagnostica dell'ELA va considerata la sua interconnessione con la CID (coagulazione intravascolare disseminata) patologia per altro frequente in molte altre complicazioni ostetriche.

## **INDICAZIONI PROCEDURALI ANATOMOPATOLOGICHE IN CASO DI MORTE MATERNA PROBABILMENTE CONSEGUENTE AD ANESTESIA.**

Nella donna gravida l'anestesia può essere di tipo "generale", come di tipo regionale (epidurale o spinale); il più delle volte essa è effettuata durante il parto. La maggior parte (più dell'80%) dei decessi in corso di anestesia generale avviene durante l'esecuzione di tagli cesarei.

### ***Complicanze dell'anestesia generale che possono portare a morbosità o decesso:***

**1.** Fallimento dell'intubazione tracheale o malposizionamento del tubo laringo-tracheale; **2.** Problematiche respiratorie conseguenti, per esempio, ad aspirazione di contenuto gastrico, ipoventilazione/ostruzione delle vie aeree, broncospasmo; **3.** Crisi ipertensive o aritmie cardiache; **4.** Sbilanciamento dei fluidi o perdite ematiche; **5.** Reazione ai farmaci (per esempio antibiotici o farmaci con azione paralizzante neuromuscolare); **6.** Inoculazione intravascolare accidentale di agenti anestetici locali; **7.** Embolia gassosa; **8.** Ipertermia maligna.

### ***Complicanze dell'anestesia regionale che possono portare a morbosità o decesso:***

**1.** Infezioni – meningiti e ascessi epidurali; **2.** Ematoma; **3.** Emorragia sottodurale; **4.** Lesioni iatrogene neurologiche; **5.** Blocco spinale alto; **6.** Inoculazione intravascolare accidentale di agenti anestetici.

### ***Scenari autoptici rilevabili in caso di morte materna in cui l'anestesia sia una delle cause di morte ipotizzabili:***

**1.** Collasso cardiorespiratorio improvviso durante il parto; **2.** Ostruzione delle vie aeree/ipoventilazione polmonare in corso di anestesia (compresa la sua fase di induzione); **3.** Problemi respiratori durante la fase di risveglio da una anestesia generale; **4.** Meningiti o sepsi generalizzate.

Collasso cardiorespiratorio improvviso: in diagnosi differenziale con questa entità nosologica vanno posti **1)** l'arresto cardiaco o le aritmie cardiache, **2)** la tromboembolia polmonare, **3)** le emorragie

ostetriche, **4**) L'embolia da liquido amniotico, **5**) l'embolia gassosa, **6**) la reazione anafilattica acuta, **7**) l'iperpotassiemia, **8**) il broncospasmo grave, **9**) la sepsi grave (improbabile tuttavia senza qualche segno premonitore), **10**) l'inoculazione intravascolare accidentale di agenti anestetici, **11**) il blocco spinale alto (nell'anestesia spinale).

Arresto cardiaco: questa condizione può essere causata da **1**) Coronaropatie ostruttive aterosclerotiche e non aterosclerotiche, **2**) Cardiomiopatie, **3**) Valvulopatie, **4**) Ipertensione arteriosa sistemica, **5**) Miocarditi, **6**) Tossicità da farmaci o abuso di droghe (come cocaina o altre sostanze stimolanti o anestetici locali), **7**) Squilibrio elettrolitico (in particolare del potassio), **8**) Morte cardiaca improvvisa con cuore morfologicamente normale, **9**) Ipovolemia normalmente secondaria ad emorragia di rilievo.

Sindrome della morte improvvisa dell'adulto con cuore morfologicamente normale: le patogenesi attualmente note di questa entità nosologica sono **1**) anomalie dei canali del sodio (per esempio sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada), **2**) sindrome della "morte nel sonno" del diabetico (Diabetic dead-in-bed syndrome), **3**) Morte improvvisa e inattesa in soggetto epilettico, **4**) Morte improvvisa e inattesa associata ad abuso di alcool, **5**) Pre-eclampsia (causa controversa), **6**) Cardiomiopatia dell'obeso.

### *Prelievi per indagini ancillari da effettuare in corso di autopsia*

Oltre ai campioni per l'esame istologico, in corso di autopsia vanno eseguiti prelievi: **1**. Ematici per esami culturali atti a verificare l'ipotesi di sepsi; **2**. Di sangue midollare dal femore (nel sospetto di anafilassi per determinazione dei livelli di triptasi nelle mastcellule e dei farmaci sospettati); **3**. Liquorali (per esami colturali o determinazione di farmaci); **4**. Campione splenico congelato per esami biomolecolari (in particolare nel caso di Sindrome della morte improvvisa dell'adulto con cuore morfologicamente normale).

Con le procedure di analisi tossicologiche standard i farmaci utilizzati per l'anestesia sono difficilmente quantizzabili nei campioni ematici e liquorali e, talora, addirittura non caratterizzabili con certezza; la raccolta di campioni per queste valutazioni deve essere eseguita solo nel caso sia di interesse definire se una particolare sostanza è stata utilizzata/iniettata o meno.

# BIBLIOGRAFIA



1. Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, Zeitlin J. **What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance system in Europe.** BJOG. 2012 (Jun);119(7):880-889.
2. Donati S, Senatore S, Ronconi A. and The Regional maternal mortality working group. **Maternal Mortality in Italy: a record linkage study.** BJOG. 2011;118:872-9.
3. Lewis G. **Saving mothers' lives: The Continuing Benefits for Maternal Health from the United Kingdom (UK) Confidential Enquires into Maternal Death.** Semin Perinatol. 2012;36:19-26
4. Knight M. **The International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS): benefits of multi-country studies of severe and uncommon maternal morbidities.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93:127–131.
5. World Health Organization. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Tenth Revision.** Geneva: WHO; 2004. Volume 2-2nd ed.
6. Council of Europe Committee of Ministers. **Recommendation No. R (99) 3 of the committee of ministers to member states on the harmonization on medico-legal autopsy rules.** Adopted by the Committee of Ministers on 2 February 1999 at the 658<sup>h</sup> meeting of the Ministers' Deputies
7. Thayyil S, Sebire NJ, Chitty L, Wade A, Olsen O, Gunny RS, Offiah A, Saunders DE, Owens CM, Chong WKK, Robertson NJ, Taylor AM. **Post mortem magnetic resonance imaging in the fetus, infant and child: a comparative study with conventional autopsy (MaRIAS Protocol).** BMC Pediatrics. 2011;11:120.
8. Breeze ACG, Jessop FA, Set PA, Whitehead AL, Cross JJ, Lomas DJ, Hackett GA, Joubert I, Lees CC. **Mimally-invasive fetal autopsy using magnetic resonance imaging and percutaneous organ biopsies: clinical value and comparison to conventional autopsy.** Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37:317-323.
9. Rushton DI, Dawson IMP. **The maternal autopsy.** J Clin Pathol 1982;35:909-921.
10. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. **Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States.** Am J Obstet Gynecol 2008;199:49.e1-49.e8
11. Tuffnell DJ, Hamilton S. **Amniotic fluid embolism.** Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2008;18(8):213-216
12. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, Henriques de Gouveia R, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A. **Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death.** Virchows Arch (2008) 452:11–18
13. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. **Sudden cardiac death with normal heart: : molecular autopsy.** Society for Cardiovascular Pathology Symposium 2009
14. Tuluc M, Brown D, Goldman B. **Lethal Vertebral Artery Dissection in Pregnancy. A Case Report and Review of the Literature.** Arch Pathol Lab Med. 2006;130:533–535
15. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ,

- Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology - Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. **ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.** *Eur Heart J.* 2006 Sep;27(17):2099-2140.
16. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ. **Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology** *European Heart Journal* (2001) 22, 1374–1450.
  17. Ministero della Salute della Repubblica Italiana, decreto del 07 ottobre 2014. **Protocollo di indagini e di riscontro diagnostico nella morte improvvisa infantile.** Legge 2 febbraio 2006, n. 31, art 1, comma 2. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica, Serie Generale* , n. 272 del 22 novembre 2014.
  18. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. **HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies.** *Europace.* 2011;13:1077-1109.
  19. Carturan E, Tester DJ, Brost BC, Basso C, Thiene G, Ackerman MJ. **Postmortem genetic testing for conventional autopsy-negative sudden unexplained death: an evaluation of different DNA extraction protocols and the feasibility of mutational analysis from archival paraffin embedded heart tissue.** *Am J Clin Pathol.* 2008;129:391-3977.
  20. Schwartz PJ, Crotti L. **Can a message from the dead save lives?** *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:247-249.
  21. Schwartz PJ. **Cascades or waterfalls, the cataracts of genetic screening are being opened on clinical cardiology.** *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2577-2579.
  22. Tester DJ, Ackerman MJ. **Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young.** *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:240-246.
  23. Decaestecker TN, Lambert WE, Van Peteghem CH, Deforce D, Van Bocxlaer JF. **Optimization of solid-phase extraction for a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric general unknown screening procedure by means of computational techniques.** *J Chromatogr A.* 2004;1056:57-65.
  24. Dresen S, Kempf J, Weinmann W. **Electrospray-ionization MS/MS library of drugs as database for method development and drug identification.** *Forensic Sci Int.* 2006;161:86-91.
  25. Drummer OH. **Requirements for bioanalytical procedures in postmortem toxicology.** *Anal Bioanal Chem.* 2007;388:1495-1503.
  26. Favretto D, Vogliardi S, Stocchero G, Nalesso A, Tucci M, Ferrara SD. **High performance**

- liquid chromatography-high resolution mass spectrometry and micropulverized extraction for the quantification of amphetamines, cocaine, opioids, benzodiazepines, antidepressants and hallucinogens in 2.5 mg hair samples. *J Chromatogr A*. 2011; 2011;1218:6583-6595.
27. Ferrara SD, Nalesso A, Castagna F, Montisci M, Vogliardi S, Favretto D. **Simultaneous determination of atracurium and its metabolite laudanosine in post-mortem fluids by liquid chromatography/multiple-stage mass spectrometry on an ion trap.** *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2007;21:2944-2950.
  28. Humbert L, Grisel F, Richeval C, Lhermitte M. **Screening of xenobiotics by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry using in-source fragmentation at increasing cone voltages: library constitution and an evaluation of spectral stability.** *J Anal Toxicol*. 2010;34:571-580.
  29. Juhascik MP, Jenkins AJ. **Comparison of liquid/liquid and solid-phase extraction for alkaline drugs.** *J Chromatogr Sci*. 2009;47:553-557.
  30. Meyer MR, Peters FT, Maurer HH. **Automated mass spectral deconvolution and identification system for GC-MS screening for drugs, poisons, and metabolites in urine.** *Clin Chem*. 2010;56:575-584.
  31. Peters FT. **Recent advances of liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry in clinical and forensic toxicology.** *Clin Biochem*. 2010;44:54-65.
  32. Sauvage FL, Saint-Marcoux F, Duret B, Deporte D, Lachatre G, Marquet P. **Screening of drugs and toxic compounds with liquid chromatography-linear ion trap tandem mass spectrometry.** *Clin Chem*. 2006;52:1735-1742.
  33. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, KurinCzuk JJ (Eds) on behalf of MBRRACE-UK. **Saving Lives, Improving Mothers' Care 2014. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2012.** Oxford National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2014.
  34. Conde-Agudelo A, Romero R. **Amniotic fluid embolism: an evidence-based review.** *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov;201(5):445.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog. 2009.04.052. Review. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):92.
  35. Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S, Pomara C, Turillazzi E, Neri M. **Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism.** *Virchows Arch*. 2009;454:283-90.
  36. Kobayashi H, Oi H, Hayakawa H, et al. **Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc epitope.** *Hum Pathol*. 1997;28:428-33.
  37. Legrand M, Rossignol M, Muller F, Payen D. **L'embolie amniotique : mise au point (Amniotic fluid embolism: An update).** *Annales Franc, aises d'Anesthésie et de Réanimation* 32 (2013) 189–197.
  38. Oi H, Kobayashi H, Hirashima Y, Yamazaki T, Kobayashi T, Terao T. **Serological and immunohistochemical diagnosis of amniotic fluid embolism.** *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:479-84.
  39. Steven LC. **Amniotic Fluid Embolism.** *Obstet Gynecol* 2014;123:337–348.

## Allegato n. 1: PROCEDURE CHIRURGICHE PER IL TRATTAMENTO DELLE EMERGENZE OSTETRICHE EMORRAGICHE.

### **Introduzione:**

L'emorragia del post partum (PPH) è un evento raro ma potenzialmente letale che, talvolta, può non essere diagnosticato prima che le condizioni della donna risultino critiche. Le cause più comuni di PPH possono essere prese in esame facendo riferimento alla regola delle **4 T** che, in ordine di frequenza decrescente, distingue le seguenti cause secondarie a:

- **Tono uterino** (circa il 70% dei casi):
  - atonia uterina
- **Trauma** (circa il 20% dei casi):
  - lacerazioni della cervice, della vagina, del perineo
  - estensione di lacerazioni durante il taglio cesareo
  - rottura o inversione dell'utero
  - sanguinamento extra genitale, per esempio rottura epatica sotto-capsulare
- **Tessuto** (circa il 10% dei casi):
  - ritenzione di placenta (cotiledoni o lobi succenturiati) membrane o coaguli, anomalie della placentazione
- **Trombina** (<1% dei casi):
  - anomalie della coagulazione congenite o acquisite.

Le procedure chirurgiche per il trattamento delle emergenze ostetriche emorragiche comprendono:

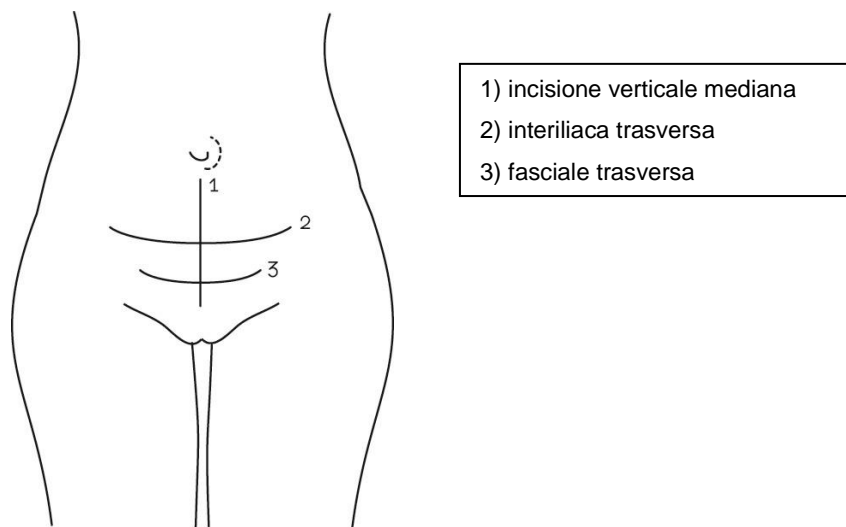
1. Revisione della cavità uterina
2. Sutura di lacerazioni cervicali o vaginali
3. Tamponamento uterino con balloon intrauterini
4. Laparotomia per suture vascolari o uterine o per isterectomia

Questa breve appendice ha la finalità di descrivere sinteticamente le principali procedure chirurgiche per via laparotomica utilizzate in caso di emergenze ostetriche emorragiche.

### **Le principali incisioni laparotomiche utilizzate dai ginecologi sono:**

1. L'incisione verticale mediana
2. L'incisione trasversa fasciale di Pfannenstiel
3. L'incisione trasversa descritta da Cohen
4. L'incisione trasversa interiliaca
5. L'incisione mediana di McBurney

Le incisioni scelte più comunemente per il taglio cesareo sono la **trasversa fasciale di Pfannenstiel** e la **verticale mediana sovrapubica**. La prima ha il vantaggio di una buona guarigione della ferita e di buoni risultati estetici ed è utilizzata comunemente per il taglio cesareo. La seconda è più semplice e, in caso di necessità, offre una maggiore opportunità di allargamento della ferita tuttavia, salvo le situazioni di emergenza, non viene utilizzata per il cesareo per ragioni estetiche e di minore robustezza della ferita più suscettibile di deiscenza.



**Figura 1. Incisioni laparotomiche**

**L'incisione trasversa descritta da Joel Cohen**, al contrario della tecnica di Pfannenstiel, prevede un'incisione parziale orizzontale della fascia utilizzando in parte una dissezione smussa spingendo di lato i vasi con conseguente scarso sanguinamento. Fa parte della tecnica di taglio cesareo secondo Stark introdotta con l'obiettivo di causare minor danno possibile ai tessuti e rendere l'intervento più semplice anche grazie all'eliminazione di step chirurgici superflui come la chiusura del peritoneo parietale e viscerale.

**L'incisione trasversa interiliaca** seziona i muscoli retti ed è utile negli interventi radicali, ad esempio in caso di carcinoma della cervice o in caso di eviscerazione pelvica. Essa fornisce una buona esposizione e accesso alla pelvi specie in caso di donne basse o obese.

**L'incisione mediana di McBurney**, al contrario delle incisioni che dividono la fascia trasversalmente, taglia la fascia verticalmente permettendo un facile accesso all'addome e una veloce chiusura dell'incisione che sutura insieme peritoneo e fascia.

Nel caso si renda necessaria una riesplorazione chirurgica, generalmente si entra nell'addome attraverso la cicatrice della pregressa incisione che viene escissa in modo ellittico.

L'emostasi incompleta, la raccolta di pus e la chirurgia dell'intestino o dell'apparato urinario rappresentano le tre indicazioni per cui si drena la cavità addominale e la ferita addominale. I drenaggi addominali possono essere intra o extraperitoneali e possono essere fatti passare attraverso la vagina o la parete addominale. Un drenaggio aspirante contribuisce alla tenuta delle superfici giustapposte della ferita con una pressione negativa, agendo come una sutura.



**In caso di laparotomia le principali procedure chirurgiche** per il trattamento delle emergenze ostetriche di interesse per il patologo sono:

### 1. Le suture emostatiche compressive

La sutura di B-Lynch (Figura 2), o altre varianti di suture compressive come quella di Cho o di Hayman (Figura 3,4) sono risultate efficaci nel controllare la grave PPH e nell'evitare l'isterectomia in proporzione analoga al tamponamento con balloon intrauterino. Non sono disponibili dati comparativi di efficacia tra le diverse varianti di suture compressive che permettano di raccomandarne alcuna in particolare. La variante più nota, descritta da B-Lynch nel 1997, richiede l'isterotomia per l'inserzione ed è quindi particolarmente utile nel caso in cui l'utero sia già stato aperto in corso di taglio cesareo.

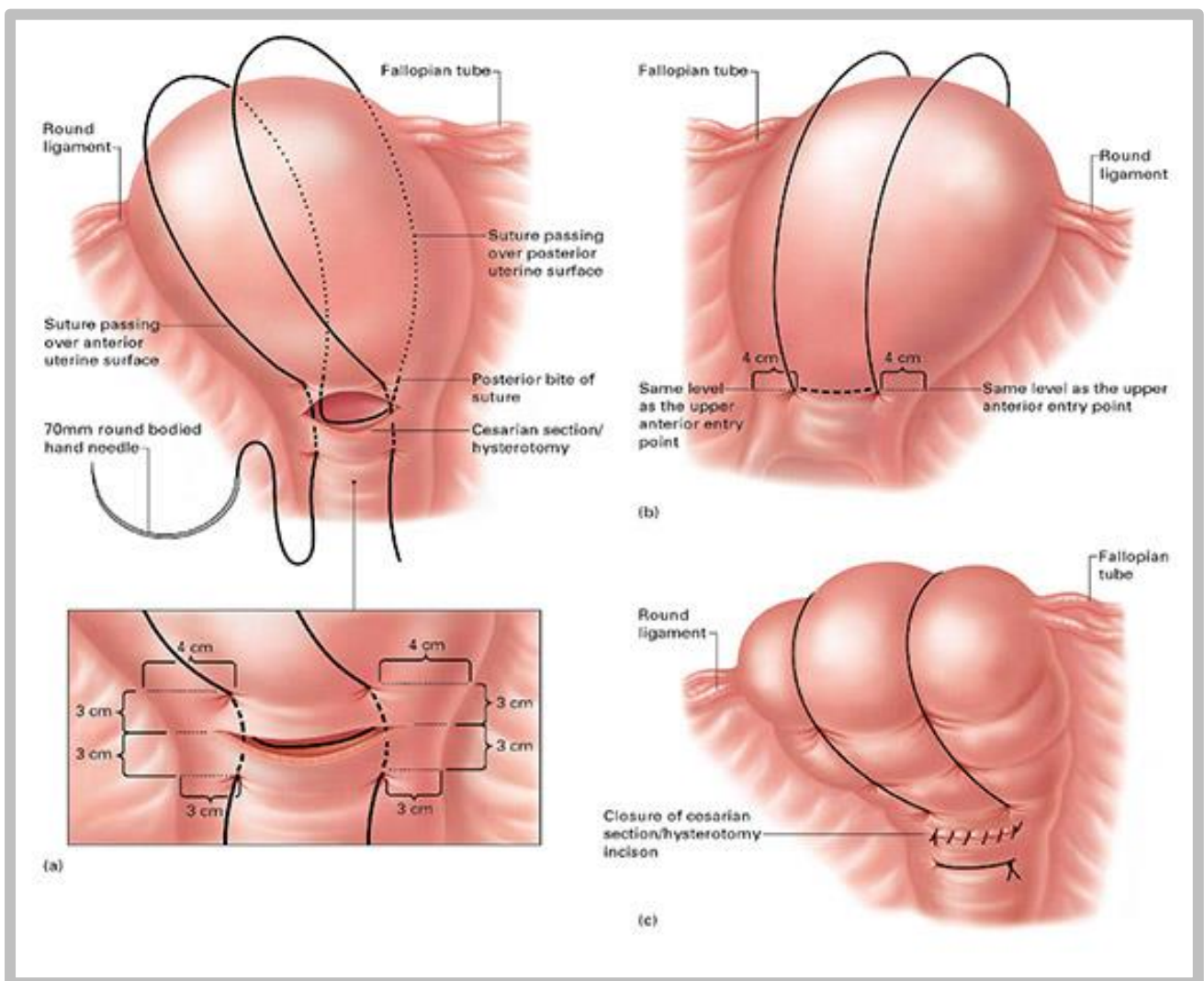
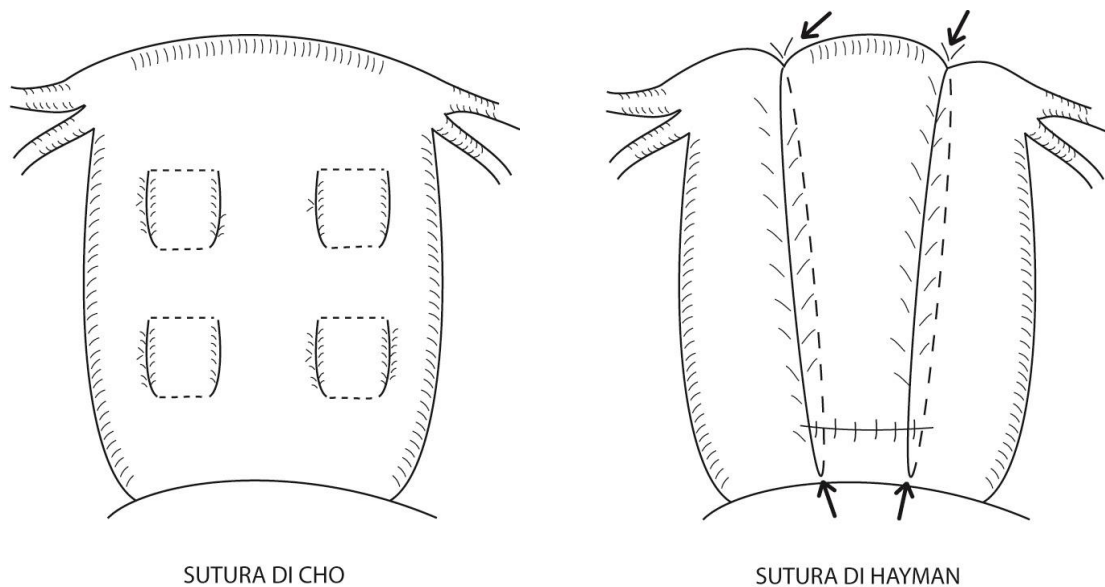


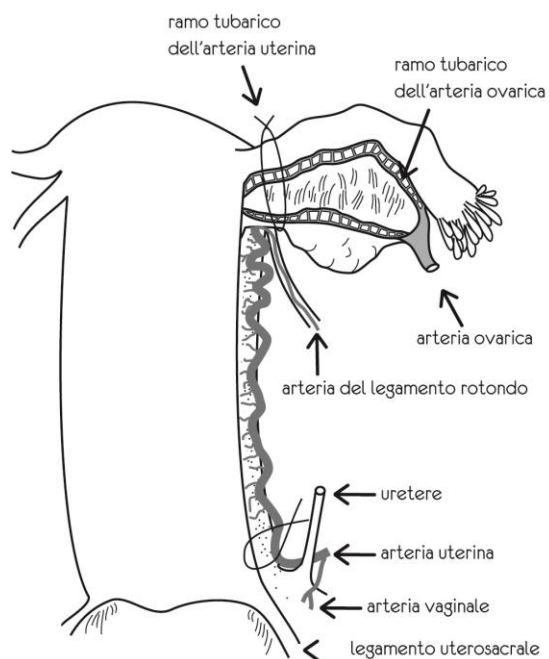
Figura 2. Sutura di B. Lynch - per gentile concessione del Prof. Cristopher B-Lynch



**Figura 3. Sutura emostatica a quadrati multipli di Cho e sutura emostatica di Hayman**

## 2. La legatura delle arterie uterine e ovariche

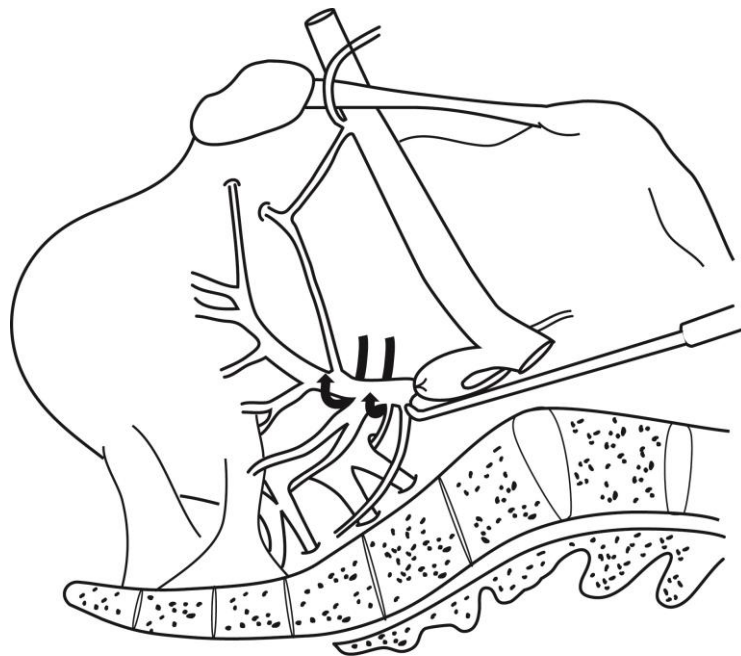
Nel caso la compressione o il tamponamento non risultino efficaci nell'arrestare l'emorragia, va considerata la legatura bilaterale delle arterie uterine e l'eventuale legatura bilaterale delle arterie utero-ovariche. La Figura 4 descrive la sede dell'appropriata legatura dell'arteria uterina e ovarica.



**Figura 4. Legatura dei vasi uterini e utero-ovarici**

### 3. La legatura delle arterie iliache interne

Le indicazioni ostetriche alla legatura dell'arteria iliaca interna comprendono la rottura d'utero, la placenta previa e la gravidanza cervicale e addominale. La legatura richiede una buona competenza chirurgica in quanto è un intervento più complesso e più lungo rispetto alla legatura delle arterie uterine. Inoltre, in base agli studi osservazionali disponibili, ha un'efficacia inferiore rispetto al tamponamento e alle suture emostatiche nell'evitare il ricorso all'isterectomia. Per procedere correttamente è indispensabile una conoscenza dettagliata dell'anatomia difatti si tratta di una procedura difficile e rischiosa vista la prossimità della vena iliaca interna. Come principio generale, la legatura della branca anteriore sotto il livello dell'arteria glutea inferiore dovrebbe essere sufficiente a soddisfare l'emostasi nella maggior parte dei casi. Tuttavia una legatura prossimale, dove origina l'arteria iliaca interna, può dimostrarsi efficace. La figura 5 descrive schematicamente le numerose posizioni facoltative nelle quali può essere eseguita la legatura. In circostanze di emergenza viene fatta una legatura immediata del vaso nella zona più accessibile che è appena al di sotto della sua uscita dalla arteria iliaca comune. L'approccio, viste le condizioni di emergenza, è quasi sempre transperitoneale.

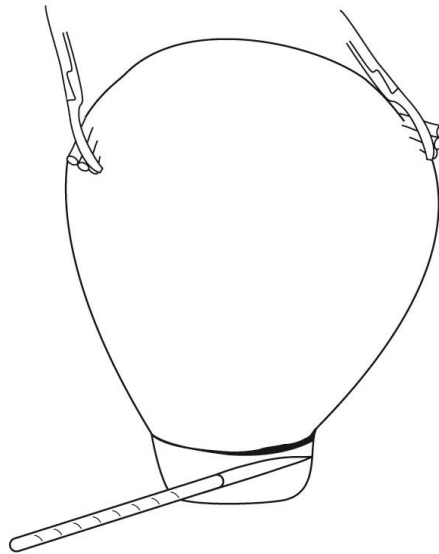


**Figura5. Legatura dell'arteria iliaca interna (ipogastrica)**

### 4. L'isterectomia subtotale o totale

Le indicazioni all'isterectomia durante cesareo sono di emergenza, come la rottura d'utero, una metrorragia incontrollabile da atonia uterina, una placenta previa, accreta e un distacco intempestivo di placenta. Anche un utero sorgente di una infezione grave può rappresentare un'indicazione all'intervento. Se la donna è in pericolo di vita e/o nel caso il sanguinamento persista nonostante i trattamenti conservativi adottati, occorre eseguire senza indugio un'isterectomia che deve essere realizzata tempestivamente specie in caso di placenta accreta o rottura uterina con la garanzia di una concomitante adeguata terapia trasfusionale massiva. Abitualmente l'intervento è tecnicamente semplice, ma possono insorgere complicazioni a causa delle alterazioni puerperali, dell'intensa vascolarizzazione e dell'alterata topografia cervicale. In caso di rottura d'utero va presa in

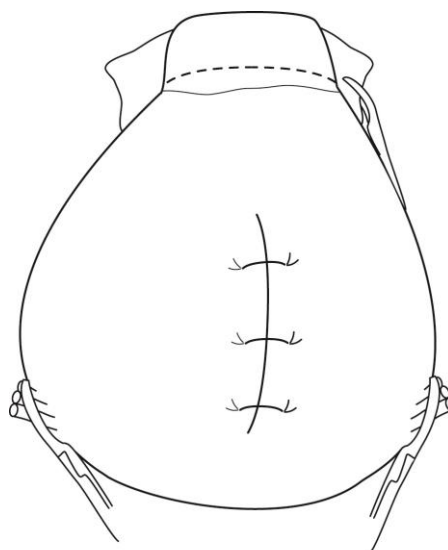
considerazione una sutura diretta della lacerazione purché il danno non sia troppo esteso o complicato da un ematoma parametrico in grado di nascondere il campo operatorio. In molti casi di emergenza emorragica è preferibile e sufficiente un'isterectomia subtotale. La Figure 6 e 7 descrivono il tempo dell'incisione della parete posteriore della cervice in corso di isterectomia subtotale e la chiusura del moncone cervicale.



**Figura 6. Isterectomia subtotale. Incisione della parete posteriore della cervice**

---

In caso di isterectomia totale la parete può essere incisa trasversalmente o longitudinalmente. L'incisione uterina verticale viene eseguita nel caso sia urgente estrarre il feto. La Figura 7 descrive le linee di dissezione in caso di isterectomia totale, dopo aver tagliato gli annessi, i legamenti rotondi e i vasi uterini. In caso di isterectomia dopo cesareo è maggiore il rischio di emorragia operatoria e postoperatoria e quello di lesioni alle vie urinarie, specificatamente alla vescica e al segmento parametrico degli ureteri.



**Figura 7. Linea di dissezione dell'isterectomia**

---

## Allegato n. 2: FLOW-CHART PER L'ESECUZIONE DELL'AUTOPSIA

### 1. Prima di procedere all'autopsia:

<input type="checkbox"/>	a)	acquisire e leggere tutta la documentazione relativa al caso.
<input type="checkbox"/>	b)	discutere il caso con i clinici che hanno avuto in cura la paziente e invitarli a presenziare all'autopsia; contattare il medico di famiglia in particolare se il decesso è avvenuto a casa.
<input type="checkbox"/>	c)	documentarsi sulla tipologia di eventuali interventi chirurgici subiti dalla paziente (vedi allegato n.1 del documento).
<input type="checkbox"/>	d)	eseguire una documentazione della salma con tecniche di immagine (Radiografia/TAC/RM) (consigliata) (vedi pag.13).
<input type="checkbox"/>	e)	verificare la disponibilità delle provette (provette vuote –ricordarsi di possibili prelievi per tossicologia- o contenenti EDTA o RNA later storage solution, ecc.) e dei tamponi idonei alla raccolta di campioni per indagini ancillari (microbiologiche, virologiche, di biologia molecolare, ultrastrutturali, ecc.).
<input type="checkbox"/>	f)	munirsi dei protocolli autoptici “di lavoro” (per la descrizione e la localizzazione dei rilievi macroscopici e la registrazione delle sedi di campionamento per l'esame istologico).

### 2. Se l'autopsia sarà eseguita “fuori sede”:

<input type="checkbox"/>	a)	informarsi sulle caratteristiche e sulle dotazioni della sede dove sarà eseguita l'autopsia.
<input type="checkbox"/>	b)	prendere contatti con la Direzione Sanitaria della sede dove si eseguirà l'autopsia per gli aspetti burocratico/logistici e con la U.O. di Radiologia per l'esecuzione di eventuali esami radiologici.
<input type="checkbox"/>	c)	verificare con cura il kit “mobile” dello strumentario predisposto dai tecnici (ferri, provette, siringhe, centimetro, calibro, eventuali fissativi “speciali”, contenitori per visceri da asportare in toto, carta stagnola, pennarello idroresistente, spago, aghi montati da sutura e non montati per ricomposizione, ecc.), anche sulla base delle informazioni ricevute dalla Direzione Sanitaria della sede di esecuzione del riscontro diagnostico.

### 3. Procedere al riscontro autoptico tenendo presente che ogni quadro morfologico (sia patologico, sia normale) deve essere minuziosamente descritto e fotografato.

<input type="checkbox"/>	a)	misurazione lunghezza e peso del cadavere.
<input type="checkbox"/>	b)	descrizione e documentazione fotografica dell'esame esterno; avvalersi se ritenuto opportuno dello schema allegato per localizzare topograficamente il reperto patologico.
<input type="checkbox"/>	c)	specificare la tecnica di dissezione adottata.
<input type="checkbox"/>	d)	descrizione e documentazione fotografica dell'esame interno.
<input type="checkbox"/>	e)	procedere sempre all'esame del sistema nervoso centrale.
<input type="checkbox"/>	f)	pesare e se ritenuto opportuno misurare i principali visceri.
<input type="checkbox"/>	g)	campionare ogni singolo organo per l'esame istologico e specificare la sede del prelievo.
<input type="checkbox"/>	h)	campionare adeguatamente ma conservare in toto in casi particolari cuore e utero.
<input type="checkbox"/>	i)	accertarsi che, qualora disponibile, giunga all'osservazione del patologo la placenta e, in caso di decesso, il feto/neonato.
<input type="checkbox"/>	l)	sulla base dei dati clinici e morfologici decidere se eseguire esami particolari: prelievi per indagini batteriologiche o virologiche, screening molecolare post mortem, accertamenti tossicologici.

### 4. Dopo avere esaminato i preparati istologici ed avere raccolto i dati scaturiti da eventuali esami eseguiti prima (RX, RM, TAC) o in corso di autopsia:

<input type="checkbox"/>	a)	formulare l'epicrisi conclusiva che deve essere discussa (anche se non obbligatoriamente condivisa) con i clinici e che deve considerare i dati clinici e di laboratorio;
<input type="checkbox"/>	b)	il referto autoptico deve riportare nei dettagli la descrizione relativa al punto 2 del presente documento, la descrizione dei preparati istologici e l'epicrisi;
<input type="checkbox"/>	c)	archiviare il referto autoptico, la documentazione fotografica, l'eventuale documentazione di imaging pre autoptica (RX, RM, TAC) e gli eventuali referti di esami particolari eseguiti in corso di autopsia nella cartella clinica.

Allegato n. 3. SCHEDA PRELIEVI PER ESAME ISTOLOGICO AUTOPTICO

CASO N° ..... Campionato il ..... da .....

ATTENZIONE CHIAMARE ..... ALL'INCLUSIONE DELLE MONOCASSETTE N° .....

Incluso il ..... da ..... Tagliato il ..... da .....

Consegnato in lettura il ..... A .....

**Prelievi effettuati per l'esame istologico**

(eventuali macrosezioni possono comprendere più sedi di prelievo)

Organo	Sede	SI	NO	N° campioni	N° inclusione	Note
Cute						
Timo						
Linfonodi collo						
Linfonodi torace						
Linfonodi addome						
Epiglottide (verticale)						
Base della lingua						
Laringe, glottide (trasversale)						
Trachea e carena (trasversale)						
Tiroide						
Paratiroide						
Polmone destro						
Ilo polmone destro						
Polmone sinistro						
Ilo polmone sinistro						
Diaframma						
Cuore, setto eentricoli						
Cuore, atri						
Cuore, tricuspide						
Cuore, mitrale						
Esofago						
Giunzione gastroesofagea						
Somaco						
Piccolo intestino						
Ileo terminale						
Colon						
Appendice ciecale						
Retto						
Fegato						
Lobo destro con colecisti						
Lobo sinistro						
Vena ombelicale, intrafetale						
Mesentere						
Testa pancreas e C duodeno						
Pancreas, corpo-coda						
Milza						
Rene destro						
Rene sinistro						
Ureteri						
Vescica						
Prostata						
Uraco con arterie ombelicali						
Uretra						
Surrene destro						
Surrene sinistro						
Gonadi						
Utero e vagina						
Due giunzioni osteo-cartilaginee metafisarie costali						
Sterno						
Midollo spinale						
Giunzione ponto-midollare						

Ponte						
Bulbo						
Mesencefalo						
Peduncoli cerebrali						
Nuclei della base						
Talami						
Ippocampi						
Setto pellucido						
Corpo calloso						
Matrice germinale lobo dx						
Matrice germinale lobo sx						
Sostanza bianca lobo dx						
Sostanza bianca lobo sx						
Corteccia cerebrale, frontale						
Corteccia cerebrale, parietale						
Corteccia cerebrale, temporale						
Corteccia cerebrale, occipitale						
Cervelletto, lobo destro						
Cervelletto, lobo sinistro						
Cervelletto, verme						
Plessi corioideo						
Ipofisi						
Rocca petrosa, destra						
Rocca petrosa, sinistra						
Bulbo oculare destro						
Bulbo oculare sinistro						
Muscolo ileo-psoas						
Moncone cordone ombelicale						

**PRELIEVI PER L'INDAGINE DEL SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO:  SI  NO**

Colorazioni speciali eseguite (tipo e n° inclusione utilizzata): .....  
.....  
.....  
.....  
.....

Colorazioni I.I.C. eseguite (tipo e n° inclusione utilizzata): .....  
.....  
.....

Indagini Ultrastrutturali (elencare sedi su cui eseguita): .....  
.....

Indagini di Patologia Molecolare (elencare) .....  
.....

**Allegato n. 4. SCHEDA PRELIEVI PER INDAGINI ANCILLARI**

<input type="checkbox"/>	INDICAZIONE	CAMPIONE *
<input type="checkbox"/>	<b>Batteriologia</b>	Sangue circolante Urina Liquidi da versamento Liquor Tamponi (ricordare anche possibilità di prelievi da cute, lesioni cutanee, ferite chirurgiche suppurate, sfintere anale, cavità nasali, cavità orale, placenta – parenchima interno-) Punte di cateteri o sondini
<input type="checkbox"/>	<b>Virologia</b>	Sangue circolante Liquor
<input type="checkbox"/>	<b>Diagnostica molecolare virologica</b> (identificazione dei più comuni virus encefalo tropici/cardiotropi/pneumotropici e di altri, come: <u>Virus a RNA</u> : enterovirus, morbillovirus, paramixovirus, parainfluenza virus, influenza virus A e B, virus dell'epatite C, virus respiratorio sinciziale, rosolia virus; <u>Virus a DNA</u> : citomegalovirus, Epstein Barr virus, herpes simplex virus, parvovirus B19, adenovirus, varicella zoster virus, virus epatite virale B)	Parenchima cerebrale Parenchima miocardico Parenchima polmonare Parenchima epatico Parenchima splenico Parenchima linfonodale Sangue circolante Liquor Tampone da seno nasale posteriore (uno per lato)
<input type="checkbox"/>	<b>Chimica clinica</b>	Sangue circolante Urina Liquidi da versamento (anche per determinare l'eventuale quota di sangue presente in essi) Umor vitreo (per principali elettroliti nel caso non sia disponibile sangue)
<input type="checkbox"/>	<b>Diagnostica genetica-molecolare</b> (per alterazioni geniche o cromosomiche rilevabili con metodiche di genetica molecolare)	Sangue circolante Parenchima splenico Parenchima epatico (seconda scelta) Parenchima miocardico (seconda scelta)
<input type="checkbox"/>	<b>Tossicologia</b> “standard” per specifici farmaci, droghe, sostanze da abuso  “full toxicology” (“ricerca generica indeterminata”)	Sangue circolante Urine Contenuto gastrico/duodenale Bile Liquor Umor vitreo Parenchima cerebrale, cardiaco, polmonare, epatico, renale, splenico, tessuto adiposo, muscolo scheletrico Capelli (comprendenti il bulbo pilifero)
<input type="checkbox"/>	<b>Ricerca triptasi</b> nelle mastcellule in sospetto di anafilassi	Sangue midollare
<input type="checkbox"/>	<b>Sospetto di danno polmonare da trasfusione</b>	Sangue circolante

**Nota:** Questi prelievi vanno eseguiti sulla base di fondati sospetti clinico-patologici e, quindi, non necessariamente tutti e su tutto. Le quantità dei campioni devono essere concordate con il laboratorio che eseguirà l'esame.



**Allegato n. 5. MORTALITA' MATERNA. INDICATORI DEL REPORT AUTOPTICO**

<b>INDICATORE</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI MA INDICATORE NON SODDISFACENTE *</b>
01. Peso del cadavere: indicato?			
02. Lunghezza del cadavere: indicata?			
03. Fenotipo del cadavere: descritto?			
04. Caratteristiche macroscopiche della cute e del sottocute: descritte?			
05. Presenza di lesioni o interventi rianimatori sul cadavere: descritti?			
06. Modalità di incisione dei piani cutanei e sottocutanei per l'accesso alle cavità corporee: indicate?			
07. Caratteristiche delle sierose e di eventuali versamenti o raccolte di materiali nelle cavità corporee: descritte?			
08. Caratteristiche di visceri del tronco, del collo e del cranio: descritte?			
09. Caratteristiche della testa, delle cavità craniche e dell'encefalo: descritte?			
10. Peso dei principali visceri: riportato?			
11. Documentazione fotografica del caso: eseguita?			
12. Scheda di campionamento autoptico per esame istologico: presente?			
13. Documentazione fotografica del caso: esaustiva?			
14. Documentazione radiologica del caso: eseguita (se ritenuta necessaria)?			
15. Indagini ancillari: chiaramente indicate quelle eseguite?			
16. Indagini ancillari: chiaramente indicati i risultati?			
17. Report diagnostico: esaustivo, anche nella definizione eziopatogenetica della causa del decesso?			
18. Report diagnostico: riportata epicrisi anatomico-clinica?			

\* L'indicatore può risultare "non soddisfacente" perché incompleto, di non univoca interpretazione, non coerente con altri dati della stessa descrizione anatomopatologica o con altri dati riportati (clinici, laboratoristici o strumentali): nel caso di "indicatore non soddisfacente" riportarne la motivazione.