



**Raccomandazione di Buona Pratica Clinica-Assistenziale
pubblicata il 03/02/2026**

**RACCOMANDAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA ASSISTENZIALE PER
L'APPROPRIATEZZA DIAGNOSTICA ANATOMO-CLINICA DELLA PLACENTA
ESPULSA/ESTRATTA DOPO LA 14° SETTIMANA DI GESTAZIONE**



Federazione SIAGO
Società Italiana
di Ginecologia e Ostetricia



ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
di OSTETRICIA



Associazione Italiana Tecnici Istologia Citologia



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



Società
Italiana di
Citologia



Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche



Società Italiana Embriologia Riproduzione e Ricerca



Le raccomandazioni di buona pratica assistenziale sono prodotte dopo una sistematica valutazione della letteratura e di altre Linee guida/raccomandazioni e discussione con panel di esperti, per essere utilizzate per aiutare i clinici e le pazienti nell'effettuare scelte e trattamenti appropriati nelle specifiche condizioni.

Le presenti raccomandazioni di buona pratica assistenziale non intendono vincolare gli operatori ad una gestione clinica, ma devono essere valutate con riferimento a ciascuna specifica condizione clinica, alle risorse disponibili, alle preferenze del paziente e alle limitazioni presenti.

COORDINATORI E GRUPPO DI LAVORO

Gaetano Bulfamante- Coordinatore (AOGOI)

Medico Chirurgo

Professore Associato in Anatomia Patologica – Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche - Università degli Studi di Milano

Direttore del laboratorio Specialistico di Anatomia Patologica e Diagnostica Molecolare Somatica - Laboratori TOMA, Busto Arsizio.

Fabio Parazzini – Coordinatore-Metodologo (SIGO)

GRUPPO DI LAVORO

Dr.ssa Anna Paola Caruso (AIO)

Ostetrica

Ospedale Civile dell'Annunziata di Cosenza – U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia

Dott. Egidio Stigliano (AITIC)

Tecnico di Laboratorio Biomedico

TSLB Anatomia Patologica - Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore

Dott.ssa Maria Orsaria (SIAPEC)

Medico Chirurgo

Dirigente Medico – Istituto di Anatomia Patologica Azienda Universitaria Friuli Centrale (ASUFC) – Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria della Misericordia" Udine

Dott. Galliano Tinacci (SICI)

Medico Chirurgo

Anatomopatologo Libero Professionista – Consulente Istituto Fanfani - Firenze

Dott. Nicola Fratelli (SIEOG)

Medico Chirurgo

U.O. Ostetricia e Ginecologia Spedali Civili di Brescia

Prof.ssa Luisa Campagnolo (SIERR)

Medico Chirurgo

Professore Ordinario di Istologia ed Embriologia - Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione – Facoltà di Medicina e Chirurgia – Università di Roma Tor Vergata

Vice Presidente Società Italiana di Embriologia, Riproduzione e Ricerca (SIERR)

Prof.ssa Monica Salerno (SIMLA)

Medico Chirurgo

Professore Ordinario di Medicina Legale - Università degli Studi di Catania

Prof. Nicola Laforgia (SIN)

Medico Chirurgo

Professore Ordinario di Pediatria - Direttore Scuola di Specializzazione di Pediatria, Università degli Studi di Bari

Direttore Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale – A.U.O.C. Policlinico

Dott.ssa Valeria Marino (SISOGN)

Ostetrica

Coordinatrice Ostetrica U.O.C. Ostetricia e Ginecologia ASL Napoli 1 Centro – P.O. Ospedale del Mare

Vicepresidente SISOGN

Dr.ssa Cristiana Pavesi (SYRIO)

Ostetrica

Dirigente Professione Sanitarie Ostetrica - AUSL Piacenza

Prof.ssa Francesca Monari

Medico Chirurgo

Professore Associato in Ginecologia e Ostetricia - Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Dott.ssa Francesca Buffelli

Medico Chirurgo

Dirigente Medico specialista in Anatomia Patologica - IRCCS “Giannina Gaslini”, Genova

Dott.ssa Valentina Toto

Medico Chirurgo

Dirigente Medico specialista in Anatomia Patologica - IRCSS S. Maria Nuova, Reggio Emilia

PANEL DI ESPERTI

Dott.ssa Eleonora Coccolone

Medico Chirurgo

Direttore del reparto di Ginecologia e Ostetricia - Ospedale SS Trinità Cagliari.

Prof. Fabio Facchinetti

Medico Chirurgo

Professore Ordinario di Ginecologia ed Ostetricia - Università di Modena e Reggio Emilia

Prof. Ezio Fulcheri

Medico Chirurgo

Professore Associato in Anatomia Patologica - Università degli Studi di Genova

Dott. Gianfranco Quintarelli

Medico Chirurgo

Specialista in Ginecologia e Ostetricia – Prato

Dott. Amerigo Santoro

Medico Chirurgo

Specialista in Anatomia Patologica - Spedali Civili, Brescia

REVISORI ESTERNI

Dott.ssa Laura Avagliano

Medico Chirurgo

Professore a contratto in Ginecologia e Ostetricia - Università degli Studi di Milano

Dott. Vincenzo Nardini

Medico Chirurgo

Direttore U.O. Anatomia Patologica 2 - A.O.U. Pisana, Pisa-Cisanello

COMPITI DEL COORDINATORE, GRUPPO DI LAVORO E PANEL DI ESPERTI

IL Centro Nazionale Eccellenza Clinica e Qualità delle cure (attualmente convertito in Centro Nazionale Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure CNCG), ha affidato alla SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia) il coordinamento di un gruppo di lavoro composto da 14 società scientifiche (Tabella 1) con lo scopo di produrre Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale relative alla diagnostica anatomo-clinica della placenta espulsa/estratta dopo la 14° settimana di gestazione.

La SIGO ha nominato un coordinatore ed un metodologo e tre esperti. Nell'ottobre 2024 ha invitato tutte le società scientifiche indicate dal CNEC a partecipare ad un tavolo di lavoro per la produzione di tali RBPCA. Le società che hanno aderito hanno indicato un loro delegato per un totale di 10 delegati che hanno composto assieme al coordinatore, al metodologo ed agli esperti indicati da SIGO il gruppo di lavoro.

In data 23 ottobre 2024 il gruppo di lavoro si è riunito via web per la prima volta ed ha discusso i quesiti di interesse (si veda successivamente) ed identificato i cinque esperti nazionali che in accordo al manuale "Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico assistenziali" hanno avuto il compito di valutare i quesiti identificati.

Nel corso dell'incontro iniziale tutti i membri del Gruppo di Lavoro ed il coordinatore hanno compilato la dichiarazione relativa ai conflitti di interesse.

Tab 1. Elenco delle Società Scientifiche partecipanti alla stesura delle RBPCA

SIGO – SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

AIO - ASSOCIAZIONE ITALIANA DI OSTETRICIA

AITIC - ASSOCIAZIONE ITALIANA TECNICI DI ISTOLOGIA E CITOLOGIA AOGOI

AOGOI – ASSOCIAZIONE OSTETRICI GINECOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI

SIAPEC - SOCIETA' ITALIANA DI ANATOMIA PATOLOGICA E DI CITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA

SICI - SOCIETA' ITALIANA CITOLOGIA

**SIEOG - SOCIETA' ITALIANA DI ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA E METODOLOGIE
BIOFISICHE CORRELATE**

SIERR - SOCIETA' ITALIANA EMBIOLOGIA RIPRODUZIONE E RICERCA

SIMLA - SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA LEGALE E DELLE ASSICURAZIONI

SIN - SOCIETA' ITALIANA NEONATOLOGIA

SISOGN - SOCIETA' ITALIANA DI SCIENZE OSTETRICO-GINECOLOGICO-NEONATALI

SYRIO – SOCIETA' ITALIANA DI SCIENZE OSTETRICO-GINECOLOGICO-NEONATALI

GOOD PRACTICE STATEMENT 1: APPROPRIATEZZA CLINICO-ASSISTENZIALE

Il panel ritiene che tutte le placenti espulse/estratte dopo la 14^a settimana gestazionale dovrebbero essere ispezionate in sala parto.

GOOD PRACTICE STATEMENT 2: APPROPRIATEZZA CLINICO-ASSISTENZIALE

Il panel ritiene che le placenti espulse/estratte oltre la 14^a settimana, in presenza di specifiche condizioni cliniche materne, fetali o neonatali, dovrebbero essere inviate tempestivamente (entro due ore) all'esame anatomopatologico per la diagnosi di anomalie placentari o condizioni associate a patologie feto-neonatali e il miglioramento della gestione delle gravidanze successive.

GOOD PRACTICE STATEMENT 3: APPROPRIATEZZA CLINICO-ASSISTENZIALE

Il panel ritiene che i criteri AFIP/Amsterdam dovrebbero essere utilizzati nella refertazione anatomopatologica delle placenti, in quanto rappresentano la modalità condivisa e standardizzata per descrivere e classificare le lesioni placentari, migliorando la qualità diagnostica e l'utilità clinica del referto.

GOOD PRACTICE STATEMENT 4: APPROPRIATEZZA CLINICO-ASSISTENZIALE

Il panel ritiene che per le placenti espulse/estratte dopo la 14^a settimana di gestazione e inviate per l'esame anatomo-patologico, in presenza di condizioni cliniche materne o neonatali sospette, dovrebbero essere considerati esami aggiuntivi microbiologici o virologici, quando clinicamente indicati.

GOOD PRACTICE STATEMENT 5: APPROPRIATEZZA CLINICO-ASSISTENZIALE

Il panel ritiene che l'esecuzione di test genetici/citogenetici (sia convenzionali che molecolari) sui tessuti della placenta e dei suoi annessi dovrebbe essere presa in considerazione, come procedura aggiuntiva alla diagnostica anatomopatologica della placenta, in specifiche condizioni cliniche e quando non vi sia evidenza anatomopatologica/clinica di una patologia della placenta, da causa materna o fetale, in grado di giustificare gli esiti negativi della gravidanza.

INTRODUZIONE E RAZIONALE

La placenta è un organo transitorio del feto e cruciale per la gravidanza, che si sviluppa all'interno dell'utero materno. È perfusa, tramite due sistemi circolatori tra loro prossimi ma separati, da sangue fetale e da sangue materno.

Funziona come un "ponte" tra madre e feto, permettendo lo scambio di sostanze e la regolazione di numerosi processi biologici fino al parto.

La patologia placentare si caratterizza per numerose entità nosologiche, la cui aggregazione secondo criteri anatomico-clinici è oggetto di analisi e studio, in particolare a partire dai lavori dell'Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement (2016).

Le principali, per frequenza o gravità, patologie a carico della placenta sono:

- Danni placentari e cordonali da malperfusion vascolare fetale (MVF). Le anomalie del cordone ombelicale primitive (impianto anomalo alla placenta, iper- o ipo-spiralizzazione, alterato numero di vasi cordonali, ecc.) o acquisite (nodi, decorso anomalo intorno al corpo del feto, compressioni/stiramenti accidentali o provocati) possono essere causa, nel sistema circolatorio che porta il sangue fetale dalla placenta al feto e viceversa, di arresto improvviso del flusso ematico o di flusso intermittente. In particolare quest'ultima condizione è causa di trombosi multiple all'interno dei vasi ombelicali e/o della rete vascolare fetale nella placenta. La patologia può essere causa, in particolare, di decesso perinatale anche improvviso, di basso peso alla nascita o IUGR, di deficit neurologico postnatale (temporaneo o permanente) di varia entità (fino all'encefalopatia ipossico-ischemica).

- Infarti placentari estesi e danno parenchimale da malperfusion vascolare materna (MVM) della placenta. Fanno parte dello spettro di danni conseguenti alla MVM che, a sua volta, può essere il risultato di diverse patologie materne; questo tipo di danno è strettamente associato, in particolare, all'ipertensione arteriosa cronica e alla preeclampsia ma può essere conseguente anche a trombofilia o a malattia autoimmune materna. La necrosi ischemica del tessuto placentare, variamente estesa, realizza la riduzione delle capacità di scambio proprie della placenta. La MVM è associata a restrizione di crescita intrauterina (IUGR), ipossia cronica, aumentata mortalità perinatale.

La patologia, se non si identifica e tratta la causa materna che l'ha prodotta, può ripresentarsi nelle successive gravidanze con stadio e grado di malattia ancora più elevati.

- Distacco intempestivo di placenta normalmente inserita. Patologia che può variare per ampiezza sino al quadro dell'*abruptio placentae*; può essere a origine marginale (da rottura del seno venoso marginale) o centrale (rottura di una o più arterie materne in corrispondenza della sede dell'impianto placentare). Clinicamente è riconosciuta in meno dell'1% di tutte le nascite ma l'esame anatomopatologico la rileva nel 3%-4% delle nascite. Si riconoscono molteplici fattori di rischio ma l'ipertensione materna si associa ad essa con alta frequenza; il rischio di ricorrenza è alto.

- Corioamnionite acuta. Conseguenza prevalentemente ad infezione batterica o fungina e provoca un infiltrato infiammatorio in gran parte sostenuto da granulociti neutrofili nelle membrane amniocoriali libere e del piatto fetale placentare. Interessa circa l'1-4% delle gravidanze e si associa frequentemente alla rottura prematura delle membrane. È associata a febbre, sepsi materna, endometrite post-partum, sepsi neonatale precoce, distress respiratorio neonatale. È importante definire il grado e lo stadio della risposta infiammatoria materna e di quella fetale, poiché in particolare quest'ultima, può associarsi a mortalità e morbidità perinatale.

- Villiti (infettive e non infettive). Si caratterizzano per focolai parenchimali di infiltrato infiammatorio sia di tipo acuto che di tipo cronico. Possono essere espressione di infezioni (sia virali che batteriche che parassitarie) o di danno su base immunologica della placenta e produrre danni progressivi al parenchima placentare, con conseguente danno alla crescita e alla salute del feto/neonato, parto

pretermine, morte perinatale.

Le villiti croniche (a eziologia ignota o istiocitaria) vanno riconosciute, gradate e stadiate, per definire il loro rischio di ricorrenza.

- Alterazioni maturative del parenchima placentare (Maturazione villare accelerata, ritardata maturazione villare, ipoplasia villare distale). Condizioni dismaturative a rischio di ricorrenza e di esiti sfavorevoli della gravidanza. Importante definirne lo stadio, il grado e il pattern distributivo. Possono essere espressione di diabete mellito indotto dalla gravidanza o dismetabolismo glucidico o eccessivo BMI materno.

- Placenta accreta spectrum (accreta, increta, percreta). Tale condizione interessa circa una gravidanza su 500 ed è caratterizzata da una inserzione anomala del piatto materno placentare all'utero: può esservi un contatto diretto tra piatto materno placentare e miometrio senza interposizione (completa o zonale) di decidua o l'infiltrazione, parziale o a tutto spessore, da parte dei villi coriali del miometrio (con o meno rottura e superamento della sierosa uterina).

La sua incidenza è in aumento negli ultimi decenni e questo è messo in relazione con l'aumento delle manovre di tipo chirurgico sull'utero (taglio cesareo, revisione cavità uterina, isteroscopia, ecc.), condizioni che possono favorire la formazione nella parete uterina di aree cicatriziali non rivestite da endometrio.

È causa di emorragia massiva al secondamento con necessità di isterectomia ed elevata morbidità/mortalità materna; è considerata anche condizione di rischio per il parto pretermine e basso peso alla nascita del feto.

- Placenta previa. Condizione in cui il margine del disco placentare giunge a meno di 2 cm dall'orifizio uterino interno o lo occlude; nel suo complesso coinvolge circa 1 su 200 gravidanze a termine. È molto frequentemente causa dello spettro dell'impianto accreto placentare.

- Patologie neoplastiche primitive o secondarie. Condizioni rare nel loro complesso ma da riconoscere e, nel caso del corangioma e della corangiomatosi, da differenziare dalla corangiososi, quest'ultima espressione reattiva o di dismetabolismo glucidico in gravidanza o di ipossia cronica del parenchima placentare da MVM. Il corangioma gigante e le corangiomatosi estese possono causare anemizzazione del feto, anche di rilievo.

La diagnostica anatomopatologica della placenta è in modo unanime considerata dalla letteratura scientifica come cruciale per:

- a) comprendere correttamente l'eziopatogenesi degli esiti sfavorevoli della gravidanza;
- b) avere informazioni su cui basare la gestione clinica di una nuova gravidanza;
- c) avere informazioni su cui basare la gestione clinica del neonato (Roberts et al., 2022);
- d) ottenere informazioni predittive circa il rischio, del figlio o della madre, di sviluppare specifiche patologie nel corso della loro vita (come per esempio diabete mellito, iperinsulinismo, malattie autoimmuni, malattie tromboemboliche, arteriopatia sistemica e, in particolare, coronaropatia), indipendentemente dall'ambito riproduttivo (Ptacek et al., 2014);
- e) ridurre il contenzioso medico legale, permettendo una miglior diagnosi delle cause di morte/morbidità intrauterina o neonatale e/o materna (Chang KT, 2014).

Specificatamente l'analisi anatomopatologica della placenta permette di:

- identificare cause di complicanze ostetriche (come per esempio: morte endouterina, restrizione di crescita fetale, preeclampsia, parto pretermine, emorragie);
- distinguere tra eventi acuti (es. distacco, infezioni, trombosi recenti) e cronici (es. insufficienza placentare da danno placentare progressivo, vasculopatie);
- rilevare patologie subcliniche che altrimenti non sarebbero note, ma che hanno implicazioni per gravidanze successive.

A titolo di esempio possiamo ricordare come la identificazione di danni placentari da malperfusion vascolare materna (es. infarti placentari, ridotta maturazione/ramificazione dei villi cotiledonari) suggeriscono screening ematologico e profilassi con aspirina o eparina in gravidanze future, mentre il rilievo di quadri istopatologici dismaturativi indica la necessità di screening diabetologico e trattamento dietetico o farmacologico della paziente prima ancora di iniziare una nuova gravidanza. D'altra parte, l'identificazione di danni placentari da malperfusion vascolare fetale associate ad anomalie strutturali o acquisite del cordone ombelicale, possono tranquillizzare sul fatto che la madre/coppia non avranno un rischio di ricorrenza elevato, evitando costosi piani di screening genetici o ematologici della madre/coppia tesi a identificare la presenza di ipotetiche malattie trombofiliche o immunitarie. Se osserviamo corioamnionite e funisite (infezione intrauterina) vi è un aumentato rischio di parto pretermine nelle gravidanze successive. La presenza di lesioni croniche infiammatorie non infettive (es. villite cronica di origine sconosciuta) suggerisce la valutazione nelle gravidanze successive di un eventuale trattamento con corticosteroidi e/o aspirina a basse dosi.

La diagnostica anatomopatologica sulla placenta è complessa e necessita di esperienza da parte dell'operatore e di attrezzature/operatività adeguate nell'Unità Operativa in cui si svolge. In particolare, la definizione del "grado" e dello "stadio" delle diverse patologie per cui è prevista, può risultare complessa per coloro che sono chiamati occasionalmente a questa diagnostica, ma deve essere compiuto un unanime sforzo per garantire almeno il riconoscimento delle patologie di "alto grado", in quanto capaci di spiegare gli esiti più sfavorevoli della gravidanza e di identificare le condizioni di maggior rischio clinico per la madre (in termini procreativi e di propria salute) e il neonato. In caso di difficoltà, nella diagnosi o nella valutazione del significato clinico delle patologie rilevate, si raccomanda di inviare il caso a ulteriore revisione da parte di consulente esperto, indicando, al bisogno, la necessità di risposta urgente.

È comunque cruciale, però, che almeno la descrizione macroscopica e il campionamento per gli esami istologici della placenta siano effettuati in modo adeguato e secondo gli standard ben definiti dalla comunità scientifica nazionale e internazionale, perché solo l'esecuzione corretta di queste fasi della diagnostica anatomopatologica possono garantire che la diagnosi finale (in particolare quando eseguita da un consulente esterno) sia corretta e esaustiva.

Attualmente in Italia non esiste una chiara ed univoca raccomandazione di buona pratica clinico-assistenziale, che aiuti ad uniformare la qualità diagnostica anatomopatologica della placenta del II e del III trimestre di gravidanza.

Una diagnostica di elevata qualità non dipende esclusivamente dalle attività svolte all'interno delle Unità Operative di Anatomia Patologica, ma richiede un'adeguata gestione integrata dell'intero percorso di analisi placentare, comprendente:

- La fase intra-partum, relativa al corretto trattamento e identificazione del campione in sala parto e la descrizione standardizzata di quelle caratteristiche della placenta che potrebbero non essere più rilevabili dall'anatomopatologo quando l'organo arriverà a lui (es. lunghezza totale del cordone ombelicale; quantità del materiale ematico rilevato in cavità uterina dopo distacco intempestivo della placenta o adeso alle membrane o al piatto materno; presenza di giri del cordone ombelicale intorno al corpo del feto/neonato; anomalie delle membrane amniocoriali libere, ecc).

- Le procedure di trasporto, per garantire il trasferimento sicuro e tracciato della placenta dalla sala parto all'Unità Operativa di Anatomia Patologica;

- L'integrazione multidimensionale dei dati, attraverso la correlazione tra rilievi morfologici, indagini di patologia molecolare e informazioni cliniche relative alla gravidanza.

- La fase di refertazione e comunicazione, che prevede la restituzione chiara, completa e tempestiva della diagnosi alla madre e/o alla coppia.

È documentato come, in molti casi, le diverse fasi di gestione della placenta (in sala parto, nelle modalità di invio all'Anatomia Patologica, nel suo esame diagnostico, nella restituzione alla madre/coppia della diagnosi) non risultino corrette (Spencer et al 2003). Ne deriva la necessità, presa in carico da queste raccomandazioni, di definire con chiarezza e in modo univoco cosa vada **sempre** esaminato (nella logica del "livello essenziale assistenziale" sul territorio italiano), lasciando poi la decisione ad ogni singolo Ente/Medico di "fare di più" quando possibile. Un ulteriore punto critico su cui queste raccomandazioni vogliono intervenire, fornendo strumenti operativi, è quello dell'uniformazione dei criteri diagnostici e delle terminologie diagnostiche anatomopatologiche. Questo punto è cruciale per uniformare il livello assistenziale erogato ai pazienti e per rendere univoco nella sua operatività il colloquio anatomo-clinico. Purtroppo la patologia placentare non ha, in questo settore, raggiunto gli elevati standard che da molto tempo caratterizzano la diagnostica oncologica in Italia.

Per tale motivo queste raccomandazioni fanno riferimento a tre documenti operativi. Due, per il loro riconoscimento internazionale, risultano oggi un irrinunciabile punto di riferimento: il "Consensus di Amsterdam" (Khong et al., 2016) e il più recente ed ampio volume dell'AFIP-ARP sulla patologia placentare (Roberts e Polizzano, 2021). Il terzo, perché rappresenta l'attuale punto di convergenza tra la Federazione SIGO e la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC), sulle modalità operative italiane per la gestione e la diagnostica della placenta: le *"Raccomandazioni per la diagnostica della placenta umana espulsa dopo la 14ª settimana di gestazione. Operatività in sala parto e Anatomia Patologica, criteri diagnostici e modalità di formulazione del referto diagnostico, restituzione della diagnosi. Su mandato SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE, SIAPEC-IAP. Settembre 2023"*.

Bibliografia

Chang KT. Examination of the placenta: medico-legal implications. Semin Fetal Neonatal Med. 2014 Oct;19(5):279-84. .

Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul;140(7):698-713.

Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. Placenta. 2014 Aug;35(8):552-62.

Roberts DJ, Polizzano C. Atlas of Tumor and Non-Tumor Pathology, AFIP-ARP Series 5th - Fascicle 6, 2021

Roberts DJ, Baergen RN, Boyd TK, Carreon CK, Duncan VE, Ernst LM, Faye-Petersen OM, Folkins AK, Hecht JL, Heerema-McKenney A, Heller DS, Linn RL, Polizzano C, Ravishankar S, Redline RW, Salafia CM, Torous VF, Castro EC. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2023 May;228(5):497-508.e4.

Spencer MK, Khong TY. Conformity to guidelines for pathologic examination of the placenta. Arch Pathol Lab Med. 2003 Feb;127(2):205-7.

Obiettivi generali

Il presente documento contiene Indicazioni di buona pratica (*Good Practice Statements, GPS*) finalizzate a fornire ai professionisti coinvolti nell'assistenza alla gravidanza e al parto indicazioni di appropriatezza clinico-assistenziale nella diagnosi anatomico-clinica della placenta, chiarendo *quando, in quali condizioni e secondo quali criteri* determinati interventi diagnostici risultano appropriati in relazione agli esiti clinicamente rilevanti per la madre, il feto/neonato e la gestione delle gravidanze successive.

Al fine di facilitare l'implementazione delle indicazioni riportate, sono stati predisposti specifici Allegati con procedure operative e strumenti osservazionali, sulla base di documenti di riferimento ampiamente accettati dalla comunità scientifica (Khong, 2016; Roberts e Polizzano, 2021; SIGO-AOGOI-AGUI-AGITE-SIAPEC-IAP, 2023).

Per gli aspetti diagnostici si fa riferimento ai seguenti documenti, ampiamente accettati dalla comunità scientifica:

- Khong TY et al. (2016), "Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement";
- Roberts DJ & Polizzano C. (2021), Atlas of Placental Pathology, AFIP-ARP Series;
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI), Associazione Ginecologi Territoriali (AGITE), & Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica – Sezione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP). (2023). Raccomandazioni per la diagnostica della placenta umana espulsa dopo la 14ª settimana di gestazione: Operatività in sala parto e anatomia patologica, criteri diagnostici e modalità di formulazione del referto diagnostico, restituzione della diagnosi (Protocollo operativo).

Sempre al fine di uniformare le modalità di esame anatomopatologico della placenta si allegano al presente documento due procedure relative alle modalità di conservazione della placenta nei casi in cui non venga inviata subito dopo il parto all'anatomopatologo e ai requisiti minimi di campionamento della stessa (Allegato 4).

Benefici attesi della popolazione

L'esame anatomopatologico della placenta, cioè il suo studio macroscopico e microscopico dopo il parto, ha un forte valore clinico e prognostico per la puerpera e per il neonato.

Infatti aiuta a **comprendere le ragioni di complicanze** (funzione accertativa della diagnostica AP) come: morte endouterina del feto, aborto tardivo, sofferenza fetale; parto pretermine spontaneo, restrizione di crescita intrauterina (IUGR); preeclampsia o sindromi ipertensive della gravidanza (Man et al, 2016). Questo riduce il senso di colpa e l'incertezza della madre, offrendo una spiegazione medica.

Inoltre, permette di **identificare rischi per le gravidanze future** (funzione predittiva della diagnostica AP sul rischio riproduttivo). Alcune lesioni placentari (infarti, trombosi, villite cronica, corioamnionite, accreta spectrum) segnalano possibili **recidive** (de Koning et al, 2022; Levy et al, 2018; Hackney et al, 2014) e consentono di programmare: sorveglianza ecografica più stretta od uso preventivo di aspirina o eparina.

L'analisi anatomopatologica della placenta può **individuare patologie materne non ancora diagnosticate** nella madre o la presenza di fattori di rischio per la salute postnatale del figlio (funzione

predittiva della diagnostica AP sul futuro della madre e del figlio).

Nel caso della madre, in particolare permettendo di individuare patologie come: trombofilie ereditarie o acquisite, malattie autoimmuni, infezioni croniche o condizioni di rischio cardiovascolare (Catov et al, 2018). In presenza di stroke neonatale l'analisi della placenta permette di identificare in alcuni casi la causa (Roy et al, 2020).

Nei casi in cui il neonato sia vivo ma a rischio (prematurità, basso peso, infezione), la diagnostica anatomopatologica placentare può confermare il quadro e guidare un monitoraggio specifico nei primi giorni/mesi di vita (Yaguchi et al, 2018; Paz-Levy et al, 2017; Catov et al, 2017; Tachibana et al, 2016); per esempio, la presenza di segni di infiammazione sono associati con l'insorgenza di sepsi neonatale (Rallis et al, 2022).

Utilizzatori Target

Le raccomandazioni sono rivolte a ginecologi, pediatri/neonatologi, anatomopatologi, ostetriche, infermieri di sala parto, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, medici legali, dirigenti sanitari che hanno la responsabilità dei servizi di medicina perinatale.

Popolazione Target

Le presenti raccomandazioni valgono per tutti gli aborti ed i parti dalla 14^a settimana di gestazione in poi, al fine di fornire agli operatori sanitari una traccia uniforme di comportamento. Acquisito che la placenta, quando correttamente analizzata e diagnosticata, possa rappresentare "*la scatola nera della gravidanza*", capace di contribuire alla definizione degli esiti sfavorevoli della gravidanza, e possa rappresentare un fattore predittivo sia per la donna/madre che per il figlio, bisogna prendere atto che, attualmente, le caratteristiche operative dei Punti Nascita e delle Unità Operative di Anatomia Patologica non sono nelle condizioni di riuscire ad analizzare tutte le placente annualmente espulse/partorite.

Bibliografia

- Catov JM, Muldoon MF, Reis SE, Ness RB, Nguyen LN, Yamal JM, Hwang H, Parks WT. Preterm birth with placental evidence of malperfusion is associated with cardiovascular risk factors after pregnancy: a prospective cohort study. BJOG. 2018 Jul;125(8):1009-1017.
- Catov JM, Scifres CM, Caritis SN, Bertolet M, Larkin J, Parks WT. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. Am J Obstet Gynecol. 2017 Apr;216(4):411.e1-411.e14.
- Chacham O, Shany E. Inflammatory and vascular placental lesions are associated with neonatal amplitude integrated EEG recording in early premature neonates. PLoS One. 2017 Jun 23;12(6):e0179481.
- de Koning L, Crawford S, Nohr E, Chadha R, Horn C, Wright JR Jr, Chan ES. Recurrence risk of villitis of unknown etiology: Analysis of a large retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. Placenta. 2022 Mar 24;120:32-39.
- Hackney DN, Tirumala R, Salamone LJ, Miller RK, Katzman PJ. Do placental histologic findings of chorion-decidual hemorrhage or inflammation in spontaneous preterm birth influence outcomes in the subsequent pregnancy? Placenta. 2014 Jan;35(1):58-63.

- Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):698-713.
- Levy M, Mizrahi Y, Leytes S, Weiner E, Bar J, Schreiber L, Kovo M. Can Placental Histopathology Lesions Predict Recurrence of Small for Gestational Age Neonates? *Reprod Sci*. 2018 Oct;25(10):1485-1491.
- Yaguchi C, Itoh H, Tsuchiya KJ, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, Matsumoto M, Jeenat FU, Keiko MK, Kohmura-Kobatahi Y, Tamura N, Sugihara K, Kanayama N. Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study). *PLoS One*. 2018 Apr 10;13(4):e0194988.
- Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Nov;48(5):579-584. doi: 10.1002/uog.16019.
- Paz-Levy D, Schreiber L, Erez O, Goshen S, Richardson J, Drunov V, Staretz Chacham O, Shany E. Inflammatory and vascular placental lesions are associated with neonatal amplitude integrated EEG recording in early premature neonates. *PLoS One*. 2017 Jun 23;12(6):e0179481.
- Rallis D, Lithoxopoulou M, Pervana S, Karagianni P, Hatzioannidis I, Soubasi V, Tsakalidis C. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation: association with early-neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):8090-8096.
- Roberts DJ, Polizzano C. Atlas of Tumor and Non-Tumor Pathology, AFIP-ARP Series 5th - Fascicle 6, 2021
- Roy B, Arbuckle S, Walker K, Morgan C, Galea C, Badawi N, Novak I. The Role of the Placenta in Perinatal Stroke: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2020 Oct;35(11):773-783.
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI), Associazione Ginecologi Territoriali (AGITE), & Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica – Sezione Italiana della International Academy of Pathology (SIAPEC-IAP). (2023). Raccomandazioni per la diagnostica della placenta umana espulsa dopo la 14^a settimana di gestazione: Operatività in sala parto e anatomia patologica, criteri diagnostici e modalità di formulazione del referto diagnostico, restituzione della diagnosi.
- Tachibana M, Nakayama M, Miyoshi Y. Placental examination: prognosis after delivery of the growth-restricted fetus. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Apr;28(2):95-100.

METODOLOGIA PER LA PRODUZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Per lo sviluppo delle presenti RBPCA, per tutti i quesiti è stata condotta una ricerca sistematica delle migliori evidenze disponibili. Tuttavia, per molte delle tematiche oggetto del documento, la letteratura scientifica non include studi sperimentali randomizzati, per evidenti limiti etici e metodologici legati alla conduzione di tali studi nell'ambito della diagnostica placentare. La ricerca bibliografica ha pertanto incluso studi osservazionali, quali coorti prospettiche multicentriche, studi pre-post di implementazione e analisi retrospettive. Per alcuni quesiti (Q1 e Q3) non sono stati identificati studi osservazionali pertinenti, mentre per altri (Q2, Q4 e Q5) gli studi disponibili hanno fornito esclusivamente evidenze indirette rispetto agli esiti di interesse.

In tale contesto, e in presenza di evidenze indirette, il panel ha ritenuto appropriato formulare Indicazioni di Buona Pratica (Good Practice Statements, GPS), in quanto l'adozione di raccomandazioni formali secondo il metodo GRADE sarebbe risultata metodologicamente inappropriata. La presenza di evidenze indirette rappresenta infatti il presupposto per la formulazione dei GPS, a condizione che siano soddisfatti specifici requisiti metodologici.

A supporto di tale decisione, sono stati verificati e soddisfatti tutti e cinque i criteri GRADE (Dewidar et al., 2022):

1. il messaggio si è dimostrato indispensabile per la pratica clinica;
2. la sua applicazione, valutati tutti gli esiti rilevanti, garantirebbe un significativo beneficio netto;
3. il danno associato alla mancata attuazione dell'intervento è elevato;
4. è stato redatto un rationale chiaro, esplicito e documentato, che collega la dichiarazione alle prove indirette disponibili;
5. raccogliere, sintetizzare ulteriori dati rappresenterebbe un impiego non efficiente delle risorse e del tempo del Panel.

In questo modo, il processo ha garantito un approccio metodologicamente rigoroso e trasparente, assicurando che le indicazioni formulate si basino sulle migliori evidenze indirette disponibili e su un rationale clinico chiaramente esplicitato, senza attribuire valore di evidenza al solo parere degli esperti.

FORMULAZIONE DEI QUESITI

Il Gruppo di Lavoro in due incontri tenutisi via web in data 8 novembre 2024 e 19 febbraio 2025 ha discusso e formulato i quesiti oggetto di raccomandazioni.

I quesiti sono stati sviluppati in accordo al modello sintetizzato dall'acronimo P.I.C.O.:

P - problema/paziente/popolazione:

I - interventi: indica l'intervento principale, preso in considerazione. L'intervento deve essere specifico per escludere fattori minori o confondenti

C - confronti/controlli: indica la principale alternativa con cui va confrontato il fattore "I" in grado di relazionarsi con l'esito "O".

O - outcomes/esiti: è ciò che si spera di ottenere, l'esito o il fine della ricerca.

I quesiti oggetto delle presenti Raccomandazioni sono stati inviati al panel dei cinque esperti che li

hanno valutati, indicando un completo accordo sulla loro formulazione.

Si è quindi proceduto ad attribuire ai quesiti, gli esiti ed il loro valore.

Gli *outcome* identificati per ciascun P.I.C.O. sono stati sottoposti alla valutazione e votazione da parte del Gruppo di Lavoro adottando una scala numerica che consentiva di assegnare un punteggio da 1 a 9. È stato fissato un numero massimo di 5 *outcome* per ciascuna domanda. La media di punteggi ricevuti da ciascun *outcome* ha consentito di individuare tre categorie (*Allegato 2*):

- 1- “*outcome* critico per formulare una decisione” (punteggio medio 7-9)
- 2- “*outcome* importante ma non critico per formulare una decisione” (punteggio medio 4-6)
- 3- “*outcome* di limitata importanza per formulare una decisione” (punteggio medio 1-3)

Gli *outcome* valutati come critici ed importanti sono stati successivamente utilizzati per formulare le raccomandazioni.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Le evidenze scientifiche a supporto delle RBPCA sono state identificate attraverso una analisi sistematica della letteratura, avviata prioritariamente a partire da Linee Guida pubblicate di elevata qualità metodologica e documenti di consenso rilevanti per l'ambito della diagnostica anatomo-clinica della placenta.

In assenza di Linee Guida pertinenti, la ricerca è stata estesa a revisioni sistematiche della letteratura e a studi osservazionali, inclusi studi di coorte prospettici multicentrici, indagini pre-post di implementazione e analisi retrospettive, ritenuti metodologicamente adeguati e clinicamente informativi rispetto ai quesiti formulati.

Per i quesiti (PICO) per i quali non sono state identificate evidenze di elevato livello, sono stati considerati anche studi osservazionali di buona qualità, selezionati in base alla loro rilevanza clinica, alla coerenza metodologica e alla trasferibilità dei risultati nel contesto assistenziale reale.

Le procedure di ricerca sistematica della letteratura sono state effettuate dal Gruppo di Lavoro nel dicembre 2024.

Per il reperimento delle Linee Guida di possibile interesse, la ricerca bibliografica è stata condotta principalmente su Medline/PubMed, nonché sulle principali banche dati di Linee Guida e sui siti istituzionali e scientifici ritenuti pertinenti all'ambito della diagnostica anatomo-clinica della placenta.

La scelta metodologica di limitare la ricerca bibliografica a un unico database è coerente con la natura delle indicazioni formulate, che assumono la forma di Good Practice Statements (GPS). Tali indicazioni sono finalizzate a definire criteri di appropriatezza clinico-assistenziale e organizzativa e non configurano raccomandazioni prescrittive basate su confronti di efficacia comparativa tra interventi alternativi, né su esiti clinici valutabili mediante disegni sperimentali controllati. In questo ambito, la conduzione di trial clinici randomizzati risulta strutturalmente non applicabile per evidenti limiti etici e metodologici, e le evidenze disponibili sono prevalentemente indirette, derivanti da studi osservazionali, documenti di consenso e standard di riferimento prodotti da società scientifiche. In tale contesto, Medline/PubMed è stato ritenuto adeguato e sufficiente per intercettare la letteratura rilevante e metodologicamente più solida.

In Medline/PubMed la strategia di ricerca è stata condotta mediante l'utilizzo combinato di keywords (Allegato 3), attraverso il campo *Text Word*, al fine di massimizzare la sensibilità del recupero delle evidenze pertinenti. Nei siti web istituzionali e scientifici la ricerca è stata effettuata utilizzando esclusivamente termini a parola libera.

I criteri di inclusione adottati sono stati la lingua inglese o italiana e una data di pubblicazione successiva al 2020, corrispondente a un periodo massimo di cinque anni, convenzionalmente ritenuto adeguato per garantire l'attualità delle Linee Guida. Le evidenze a supporto di documenti pubblicati oltre sei mesi prima della redazione del presente documento sono state aggiornate mediante una ricerca sistematica mirata.

Nel periodo considerato non sono state individuate Linee Guida formali rispondenti ai quesiti P.I.C.O. formulati. La ricerca bibliografica è stata pertanto condotta per tutti i quesiti. In particolare, per i P.I.C.O. 1, 2 e 3 sono stati identificati documenti di consenso, standard di riferimento e raccomandazioni professionali pertinenti, utilizzati come base informativa per la formulazione delle Good Practice Statements. Per i P.I.C.O. 4 e 5, in assenza di documenti di consenso specificamente rispondenti ai quesiti, si è proceduto all'analisi critica degli studi osservazionali disponibili, al fine di identificare le migliori evidenze indirette utili a orientare le indicazioni di buona pratica.

È stata inoltre condotta una ricerca bibliografica integrativa finalizzata all'identificazione di studi primari osservazionali rilevanti, riferiti al periodo 2010–2025, inclusi studi di coorte prospettici e retrospettivi e studi di implementazione, al fine di supportare i quesiti per i quali non erano disponibili

evidenze consolidate.

Si è considerato un periodo di 15 anni: gli studi pubblicati precedentemente non possono essere considerati in quanto precedentemente le modalità di analisi anatomopatologiche erano, per diversi aspetti, meno standardizzate rispetto a quelle attuali.

Il dettaglio delle *search strategy* e le *flow-chart* PRISMA relative ai P.I.C.O. delle singole domande sono riportate nell'*Allegato 3*.

FORMULAZIONE DEGLI STATEMENT

La formulazione degli statement ha seguito un processo predefinito. Il Gruppo di Lavoro si è suddiviso in sottogruppi per ciascun quesito. Ogni sottogruppo ha formulato gli statement ed il loro razionale sulla base delle evidenze risultanti dai documenti di consenso /standard di riferimento, dagli studi osservazionali individuati, o sulla base delle loro opinioni di esperti, nel caso non siano stati trovati dati sufficienti. Nel gennaio 2025 i coordinatori del gruppo di lavoro hanno aggregato i contributi dei singoli sottogruppi e prodotto un documento unitario che è stato discusso nel corso di una riunione plenaria del Gruppo di Lavoro tenutasi il 19 febbraio 2025. Nel corso di tale incontro tenutosi via web il gruppo di lavoro ha concordato le raccomandazioni ed il documento da sottoporre al panel dei cinque esperti. Il panel dei cinque esperti, già identificati dal gruppo di lavoro per la valutazione del grado di accordo sui quesiti, è stato chiamato quindi ad esprimere il proprio grado di accordo su raccomandazioni e razionali. Il documento è stato inviato ai cinque esperti il 13 marzo 2025.

In data 7 aprile 2025 si è conclusa la valutazione degli esperti che hanno espresso accordo con le raccomandazioni proposte.

REVISIONE ESTERNA

In data 14 aprile 2025 il documento è stato quindi inviato ai due revisori indipendenti per la loro "revisione esterna"; i due revisori indipendenti sono stati selezionati dai coordinatori del gruppo di lavoro, sulla base di requisiti di autorevolezza e competenza nell'area clinico assistenziale trattata.

I commenti dei revisori esterni (non inerenti le raccomandazioni) sono stati inseriti nelle sezioni interpretazione delle prove.

AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI

Un aggiornamento delle RBPCA è previsto nel 2028 a carico il Direttivo della SIGO ricontattando le Società Scientifiche che hanno partecipato alla sua elaborazione e sottoponendo nuovamente al Panel la richiesta di eventuali modifiche sulla base di evidenze emerse e tenendo in considerazione eventuali modifiche di normative sanitarie.

Al Coordinatore è affidato l'incarico di richiedere una revisione prima del 2028, qualora comparissero in letteratura nuove evidenze, o intervenissero modificazioni altamente significative nell'organizzazione sanitaria e nei suoi costi, tali da rendere necessaria una revisione di alcuni o tutti i P.I.C.O. e relative raccomandazioni.

DIFFUSIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Le RBPCA saranno pubblicate sul sito dell'ISS e saranno oggetto di pubblicazione sul sito della SIGO e sul sito web delle Società Scientifiche che hanno collaborato alla stesura.

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura del presente documento non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. All'atto dell'insediamento nel gruppo, tutti gli autori delle presenti RBPCA hanno compilato il modulo per la dichiarazione di eventuali conflitti d'interesse, adattato dal Manuale Metodologico per la Produzione di Linee Guida di pratica clinica del SNLG. In particolare, nel corso della prima riunione sono stati resi pubblici e discussi gli eventuali interessi rilevanti o potenzialmente rilevanti di tutti i membri. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere avuto negli ultimi dieci anni interessi potenzialmente in conflitto con lo scopo delle RBPCA e in grado di compromettere l'obiettività di giudizio, era previsto di applicare l'esclusione dell'autore.

PROPOSTA DI INDICATORI PER IL MONITORAGGIO DELLA APPLICAZIONE DELLE RBPCA

Sono stati identificati tre "Indicatori per il Monitoraggio" che vengono descritti nell'Allegato 3.

Nello specifico sono relativi al:

Quesito 2: Aderenza ai criteri di invio immediato in Anatomia Patologica;

Quesito 4: Aderenza ai criteri minimi per il campionamento della placenta;

Quesito 6: Tempo di refertazione.

ELENCO ALLEGATI

Allegato1: P.I.C.O. e votazione esiti

Allegato2: Strategie di ricerca nelle banche dati e PRISMA

Allegato 3: Proposta degli indicatori per il monitoraggio della applicazione della RBPCA.

Allegato 4 Strumento per facilitare l'implementazione della GPS 2: Procedure relative alla conservazione delle placenti non inviate all'anatomia patologica e alla modalità di campionamento della placenta e dei suoi annessi.

Allegato 5: Strumento per facilitare l'implementazione della GPS 1: traduzione e adattamento operativo del documento: Roberts DJ et al., Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2022

Allegato 6: Strumento per facilitare l'implementazione della GPS 4.

Allegato 7: Strumento per facilitare l'implementazione della GPS 5.

P.I.C.O., RACCOMANDAZIONI, ANALISI DELLA LETTERATURA E INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

Quesito1. Nei parti dopo la 14^a settimana di gestazione, l'ispezione routinaria della placenta immediatamente dopo l'espulsione (in sala parto), rispetto alla mancata ispezione, è più appropriata per diagnosticare patologie placentari, fetali-neonatali e migliorare la gestione delle gravidanze successive?

P: Donne che hanno partorito dopo la 14^a settimana di gestazione indipendentemente dalla modalità del parto, nell'immediato post-espulsione placentare in sala parto.

I: ispezione routinaria della placenta dopo l'espulsione.

C: nessuna ispezione della placenta.

Outcome 1: Impatto sulla gestione delle gravidanze successive (prevenzione di recidive, scelte di follow-up, counselling).

Outcome 2: Tasso di diagnosi di anomalie placentari (distacchi incompleti, ematomi, anomalie vascolari) rilevate immediatamente in sala parto e prima della valutazione in anatomia patologica, che non sarebbero più identificabili o sarebbero sottostimate se l'ispezione fosse posticipata o non strutturata.

RACCOMANDAZIONE 1- GOOD PRACTICE STATEMENT

Il panel ritiene che tutte le placente espulse/estratte dopo la 14^a settimana gestazionale dovrebbero essere ispezionate in sala parto.

Livello di evidenza: ungraded; indicazione basata su documenti di consenso/standard professionali condivisi.

Prove per il quesito 1

Non sono disponibili revisioni sistematiche né studi primari (inclusi studi osservazionali) che abbiano confrontato l'esecuzione dell'ispezione sistematica della placenta nella sua interezza o in parte. Tuttavia, l'ispezione placentare è universalmente riconosciuta come prassi routinaria in sala parto; questa indicazione è sostenuta da fonti indirette, in particolare da due documenti di consenso internazionali:

- Roberts DJ et al Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2023 May;228(5):497-508.e4.
- Royal College of Pathologists, Tissue pathway for placental examination. 2022.

Questi due documenti forniscono il razionale e le indicazioni operative che motivano l'inclusione dell'ispezione placentare come parte integrante dell'attività di sala parto, nonostante l'assenza di studi

primari diretti sull'argomento. L'allegato 4 riporta le procedure di ispezione tratte da Roberts DJ et al. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2023 May;228(5):497-508.e4.

Condizioni necessarie per l'elaborazione del GPS (*)

Criterio	Valutazione	Giustificazione dettagliata
1. Messaggio chiaro e fattibile	Sì	Il messaggio fornisce un'indicazione chiara e univoca sull'ispezione sistematica della placenta dopo la 14 ^a settimana di gestazione in sala parto. È fattibile in termine di competenze richieste per l'esecuzione e l'interpretazione, disponibilità di Procedure standard, checklist, risorse strutturali, e richiede meno di un minuto per essere eseguito.
2. Beneficio netto evidente	Sì	L'ispezione può rivelare anomalie macroscopiche (es. distacco di placenta, placentazione circumvallata) con implicazioni cliniche per il neonato o per la gestione delle future gravidanze. Nessun rischio rilevante è associato all'ispezione visiva. I costi sono sostanzialmente assenti in quanto il tempo previsto per l'esecuzione da parte dell'ostetrica è pari a circa un minuto.
3. Danno associato alla mancata attuazione	Sì	Omettere l'ispezione macroscopica può portare alla mancata identificazione di reperti rilevanti (es. colorazione giallastra opaca da coriamniosite, piatto materno incompleto) con rischi clinici (es. infezioni neonatali, ritenzione materiale placentare con susseguente rischio infettivo ed emorragico).
4. Razionale esplicito che lega le evidenze indirette all'intervento	Sì	Il rationale è ampiamente condiviso nella pratica clinica e supportato da fonti indirette (es. Royal College 2022; Roberts).
5. Una RS rappresenterebbe uno spreco di risorse	Sì	L'assenza di studi primari, unita alla elevata confidenza nell'utilità e necessità dell'intervento rendono non giustificabile l'investimento di risorse per una RS.

(*) La stesura del Good Practice Statement (GPS) è vincolata al preventivo adempimento dei cinque

requisiti indicati di seguito. Solo una volta verificata la completezza di ciascuna condizione, come riepilogato nella tabella che segue, è stato possibile procedere con la formulazione dei GPS.

Bibliografia

Roberts DJ, Baergen RN, Boyd TK, Carreon CK, Duncan VE, Ernst LM, Faye-Petersen OM, Folkins AK, Hecht JL, Heerema-McKenney A, Heller DS, Linn RL, Polizzano C, Ravishankar S, Redline RW, Salafia CM, Torous VF, Castro EC. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5):497-508.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2022.12.017. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36549567.

Dewidar O, Lotfi T, Langendam M, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, Chu DK, Mathew JL, Akl EA, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Moja L, Iorio A, Chi Y, Canelo-Aybar C, Kredo T, Karpusheff J, Turgeon AF, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Gerritsen A, Klugar M, Rojas MX, Tugwell P, Welch VA, Pottie K, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Stevens A, Khabsa J, Nasir Z, Leontiadis GI, Meerpohl JJ, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19 recommendations map collaborators.. Which actionable statements qualify as good practice statements In Covid-19 guidelines? A systematic appraisal. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Dec;27(6):361-369.

Quesito 2. In placentate espulse o estratte dopo la 14^a settimana di gestazione, l'invio immediato in Anatomia Patologica rispetto all'invio ritardato o alla mancata procedura routinaria aumenta l'identificazione di alterazioni istopatologiche clinicamente rilevanti?

P: placentate estratte/espulse dopo la 14^a settimana di gestazione, con specifiche condizioni cliniche*.

I: Invio entro 2 ore dall'espulsione/estrazione del campione in Anatomia Patologica.

C: Invio ritardato (> 2 ore) o nessun invio routinario in Anatomia Patologica.

Outcome 1: Incremento del rilevamento di lesioni placentari clinicamente significative (es. infezioni, vasculopatie, anomalie strutturali) che influenzino il counselling ostetrico o la gestione delle gravidanze successive.

Outcome 2: Tasso di diagnosi di anomalie placentari (infarti, ematomi, anomalie vascolari).

RACCOMANDAZIONE 2 - GOOD PRACTICE STATEMENT

Il panel ritiene che le placentate espulse oltre la 14^a settimana, in presenza di specifiche condizioni cliniche materne, fetali o neonatali dovrebbero essere inviate tempestivamente (entro due ore) all'esame anatomopatologico per la diagnosi di anomalie placentari o condizioni associate a patologie feto-neonatali e il miglioramento della gestione delle gravidanze successive.

Livello di evidenza: ungraded; Good Practice Statement formulato sulla base di evidenze indirette provenienti da studi osservazionali e di standard professionali condivisi.

* Elenco condizioni cliniche

- nati morti (antepartum o peripartum) dopo la 22^a settimana;
- interruzioni spontanee (14+0 – 21+6 settimane di gestazione);
- neonati con significativa restrizione della crescita fetale (definita come peso alla nascita inferiore al 3° centile o deflessione della crescita fetale di >2 quartili o >50 centili) e/o doppler patologico dell'arteria ombelicale (flusso diastolico assente o invertito);
- parto prima della 32+0 settimana di gestazione;
- neonati con grave sofferenza fetale e Apgar ≤ 7 al 5° min e/o asfissia perinatale con pH ≤ 7.0 e BE < -12 , e/o ricoverati in TIN;
- idrope fetale e/o ascite e/o idrotorace e/o idropericardio al parto;
- preeclampsia severa ad insorgenza precoce (<32 settimane di gravidanza) che richieda l'espletamento del parto;

- isterectomia peripartum;
- sepsi materna che richieda ricovero in terapia intensiva;
- neonato che richieda ricovero in TIN per sospetta corionamniosite/infezione intra amniotica definita come febbre materna $>38,0^{\circ}\text{C}$ più almeno uno dei seguenti criteri: liquido maleodorante e/o leucocitosi ($>15.000\text{U}/\text{mm}^3$) e/o tachicardia fetale ($> 160\text{ bpm}$ per 10 minuti o più);
- distacco massivo di placenta;
- gravidanza gemellare moncoriale complicata da Twin To Twin Transfusion Syndrome e/o TAPS e/o TRAP;
- morte materna.

Le elencate condizioni trovano, nel documento preso come riferimento (The Royal College of Pathologists Tissue pathway for histopathological examination of the placenta September 2022) indicazione all'esame anatomopatologico in quanto questo è determinante nel chiarimento dell'eziopatogenesi dell'evento avverso e/o nel trattamento dei pazienti (madre e figlio).

Prove per il quesito 2

Vi sono evidenze indirette relativamente alla necessità di eseguire l'esame anatomopatologico della placenta nelle condizioni cliniche precedentemente elencate.

Considerando i neonati pretermine, uno studio ha esaminato le placente di 284 neonati pretermine singoli con <35 settimane di gestazione. Sono stati definiti tre gruppi: normale, con corioamnionite e con vasculopatia, in base ai risultati istopatologici nelle placente dei soggetti.

L'età gestazionale media dei neonati nel gruppo di studio era di $30,5 \pm 3,2$ settimane. L'età gestazionale dei neonati era inferiore nel gruppo con corioamnionite. Inoltre, la retinopatia del prematuro, la sepsi neonatale a esordio precoce e la durata del supporto respiratorio sono risultate più elevate nel gruppo con corioamnionite. Nel gruppo con vasculopatia, la preeclampsia e la prematurità sono risultate significativamente più elevate (Çakir et al., 2019).

Con riferimento ai neonati con restrizione della crescita, in una coorte che ha incluso 440 neonati singoli con ritardo della crescita (RDC): infarti recenti (OR 2,44, 95% CI 1,2-5), ipoplasia dei villi distali (OR 1,8, 95% CI 1,0-3,2), aterosi acuta (OR 2,71, 95% CI 1,35-5,47), trofoblasto persistente nelle arterie materne (OR 1,67, 95% CI 1,03-2,7) e un punteggio ridotto del rapporto peso fetale/peso placentare (OR 0,27, 95% CI 0,2-0,38) erano associati indipendentemente a una maggiore probabilità di RDC precoce rispetto a RDC tardivo (Spinillo et al., 2019).

In uno studio condotto su 999 gravidanze l'infezione/infiammazione acuta e la malperfusionazione materna della placenta in combinazione, sono state associate a un aumento del rischio di sindrome da distress respiratorio neonatale (Odds ratio aggiustato –aOR- 1,8) (Guo et al., 2023).

In uno studio che ha incluso 435 gravidanze complicate da EP nel periodo 2008-2016, i risultati sono stati confrontati tra quelli con e senza caratteristiche gravi (gruppi di EP grave vs. EP lieve), secondo le attuali linee guida ACOG. Sono state osservate più lesioni composite da malperfusionazione vascolare

materna (MVM) nel gruppo con EP grave rispetto al gruppo con EP lieve ($p < 0,001$ per entrambi). Nell'analisi multivariata, le lesioni composite MVM placentari erano indipendentemente associate a EP grave (aOR = 1,75, 95%CI 1,4-4,9) (Weiner et al., 2018).

L'utilità dell'esame anatomopatologico della placenta per la definizione delle cause dell'abortività tradiva e perinatale è supportata da numerosi studi di coorte che hanno confermato i primi di Gardosi et al. basati sul sistema classificativo ReCoDe, classificazione che ha posto al centro di questa diagnostica oltre all'autopsia perinatale anche l'esame anatomopatologico della placenta (Kady et al., 2004; Gardosi et al., 2005). L'utilizzo dell'integrazione tra dati autoptici ed esame anatomopatologico della placenta ha ridotto dal 66% al 14% il numero di "casi inspiegabili" di morte endouterina e ridotto i decessi da asfissia intrapartum dall'11,7% (tasso definito utilizzando la precedente classificazione di Wigglesworth) al 3,4%.

Relativamente alla definizione delle cause di morte materna, l'Istituto Superiore di Sanità ha evidenziato come le patologie placentari possano incidere nelle "cause dirette" che avvengono durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine (ISS - Indicazioni per l'esecuzione e la valutazione di adeguatezza dell'autopsia per riscontro diagnostico in caso di morte materna).

La morte materna diretta in questo lasso temporale può, difatti, conseguire a emorragia ostetrica da distacco intempestivo di placenta, placenta previa, accretismo placentare, ritenzione di placenta, atonia uterina da miometrite in corso di corionamniotite; oppure essere l'esito di malattia ipertensiva della gravidanza anche misconosciuta ma evidenziabile dall'esame anatomopatologico della placenta; od ancora conseguire a coriocarcinoma.

Relativamente alle placente da inviare per "neonato che richieda ricovero in TIN per sospetta corionamniotite/infezione intra amniotica", l'invio deve essere eseguito dopo avere effettuato in sala parto eventuale prelievo/tampone placentare per esame microbiologico/virologico, qualora sia ritenuto utile dal ginecologo/neonatólogo.

L'invio di placente inquadrabili in specifiche casistiche cliniche o anatomopatologiche, a fini scientifico/didattici o per trials anatomico-clinici registrati e autorizzati da un Comitato Etico, è libera decisione dei singoli operatori locali ed esula dall'orizzonte delle presenti Raccomandazioni.

La frequenza complessiva delle condizioni elencate come mandatorie di sottomissione della placenta alla diagnostica anatomopatologica (meno del 2% di tutte le gravidanze) non richiede una valutazione formale dei costi. L'occorrenza delle condizioni cliniche sopra descritte in strutture ostetriche di primo livello è rara.

Condizioni necessarie per l'elaborazione del GPS

Criterio	Valutazione	Giustificazione dettagliata
1. Messaggio chiaro e fattibile	Sì	L'epoca gestazionale e le condizioni cliniche in cui risulta appropriato l'invio tempestivo della placenta all'AP sono descritti in modo chiaro
2. Beneficio netto evidente	Sì	Identificazione delle cause di patologia feto neonatale (es. infezioni).

		Le risorse investite per la fattibilità dell'intervento sono giustificate dai benefici attesi.
3. Danno associato alla mancata attuazione	Sì	Mancata diagnosi delle cause della patologie feto neonatali (es. infezioni placentari) e di condizioni materne (es quadro trombofilico).
4. Razionale esplicito che lega le evidenze indirette all'intervento	Sì	Il rationale è ampiamente condiviso nella pratica clinica e supportato da fonti indirette (es. Royal College 2022; Roberts et al 2023).
5. Una RS rappresenterebbe uno spreco di risorse	Sì	L'assenza di studi primari, unita alla elevata confidenza nell'utilità e necessità dell'intervento rendono non giustificabile l'investimento di risorse per una RS.

Bibliografia

Documenti di consenso

The Royal College of Pathologists Tissue pathway for histopathological examination of the placenta September 2022 <https://www.rcpath.org/static/ec614dfa-007c-4a93-8173cb202a071a72/tissue-pathway-for-histopathological-examination-of-the-placenta.pdf>

RegistraRare e RNAC: Regolamento Registro Nazionale Anomalie Congenite. https://www.iss.it/en/malformazioni-congenite/-/asset_publisher/hQSIHEwC5XGJ/content/id/5107084

Altra bibliografia

Çakir U, Yildiz D, Kahvecioğlu D, Okulu E, Alan S, Erdevi Ö, Heper AO, Atasay B, Arsan S. Placenta, Secret Witness of Infant Morbidities: The Relationship Between Placental Histology and Outcome of the Premature Infant. Turk Patoloji Derg. 2019;35(1):28-35.

Guo X, Wang Y, Yu H. Relationship between placental pathology and neonatal outcomes. Front Pediatr. 2023 Jun 15;11:1201991.

Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Dec;98(12):1585-1594.

Weiner E, Feldstein O, Tamayev L, Grinstein E, Barber E, Bar J, Schreiber L, Kovo M. Placental histopathological lesions in correlation with neonatal outcome in preeclampsia with and without severe features. Pregnancy Hypertens. 2018 Apr;12:6-10.

Kady S.M, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction Perinatal Research Fellow. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2004;18(3):397–410.

Jason Gardosi, Sue M Kady, Pat McGeown, Andre Francis, Ann Tonks. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. BMJ 2005;331(11):1113-1117.

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.

Quesito 3. Nelle placentate inviate per esame anatomopatologico, l'utilizzo dei criteri AFIP/Amsterdam per la refertazione, rispetto a criteri non standardizzati, è appropriato per il miglioramento della diagnosi delle patologie feto-neonatali e una maggiore standardizzazione della diagnosi placentare?

P: placentate inviate per l'analisi anatomopatologica.

I: uso dei criteri di AFIP/Amsterdam per la refertazione.

C: altri criteri non standardizzati.

Outcome 1: Tasso di diagnosi di anomalie placentari.

Outcome 2: standardizzazione della diagnostica anatomopatologica.

RACCOMANDAZIONE 3 - GOOD PRACTICE STATEMENT

Il panel ritiene che i criteri AFIP/Amsterdam dovrebbero essere utilizzati nella refertazione anatomopatologica delle placentate, in quanto rappresentano la modalità condivisa e standardizzata per descrivere e classificare le lesioni placentari, migliorando la qualità diagnostica e l'utilità clinica del referto.

Livello delle evidenze: ungraded; Good Practice Statement formulato sulla base di un documento di consenso (Roberts DJ et al., 2023).

Prove per il quesito 3

L'uso dei criteri AFIP/Amsterdam per la refertazione anatomopatologica è ampiamente condiviso.

L'utilizzo dei criteri AFIP/AMSTERDAM nella pratica clinica è sostenuto da documenti di consenso (Roberts et al 2023). In assenza di studi comparativi formali, il consenso internazionale diffuso, espresso da società scientifiche di riferimento come SPP, ACOG, SMFM, AAP e AFIP-ARP (Roberts et al., 2023; Amsterdam Consensus 2016; Roberts & Polizzano, 2021), può rappresentare una fonte di evidenza indiretta.

Non vi sono revisioni sistematiche o studi primari che abbiano valutato l'uso dei criteri AFIP/Amsterdam per la refertazione della placenta rispetto ad altri criteri. Tuttavia la necessità di una modalità condivisa e standardizzata di refertazione appare nella opinione degli esperti fondamentale per una corretta comunicazione tra i clinici e per una confrontabilità dei dati da differenti serie cliniche.

Una evidenza indiretta dell'importanza clinica dell'utilizzo di modalità standardizzate di refertazione anatomopatologica ci viene dall'esperienza oncologica. Studi osservazionali hanno documentato come l'utilizzo di modalità standardizzate e non narrative di descrizione dell'esame anatomopatologico abbiano ad esempio aumentato la correttezza nel riportare l'interessamento o meno da parte della neoplasia dei margini di resezione e la diffusione ai chirurghi di tale informazione ha portato ad un aumento dei margini liberi ad esempio dopo prostatectomia (Srigley et, al 2013).

Inoltre l'utilizzo di classificazioni differenti non permette l'analisi comparata delle serie cliniche (Min et al 2021).

La diagnostica anatomopatologica placentare, una volta refertata adeguatamente (diagnosi corretta e riportata secondo la nosologia ufficiale) e correttamente interpretata dal clinico, fornisce informazioni utili che possono spiegare gli esiti negativi della gravidanza e guidare l'ulteriore gestione della madre, del neonato e delle future gravidanze (Matsika A., 2021).

L'uniformazione internazionale delle procedure di campionamento, descrizione macroscopica, terminologia diagnostica anatomopatologica e significato clinico delle diverse entità anatomopatologiche, ha visto nell' "Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement" del 2016 una pietra miliare, ampliata poi nel 2021 dalla pubblicazione dell'AFIP-ARP dedicata alla patologia placentare (Roberts DJ e Polizzano C, 2021). In entrambe le pubblicazioni viene sottolineata la necessità non solo di identificare e denominare correttamente le lesioni ma anche di definirne correttamente lo stadio e il grado, quando previsto. Tale valutazione non ha uno scopo meramente classificativo: la più recente letteratura scientifica sottolinea, infatti, il valore clinico (anche predittivo e prospettico sulle successive gravidanze della donna/coppia) della definizione dello stadio e del grado delle patologie placentari diagnosticate dall'anatomopatologo. Questo perché l'associazione tra patologie di alto grado e esiti clinici è molto forte, mentre è stato osservato che quelle di basso grado sono frequenti in gravidanze non patologiche (Romero R et al 2018; Slack JC et al, 2022).

È necessario sottolineare che diverse patologie placentari, sia di frequente riscontro che di bassa prevalenza, possono presentare difficoltà diagnostiche, sia nella loro identificazione che nella definizione del grado e stadio di evoluzione. Tra le patologie placentari più frequenti, quelle da malperfusione (materna o fetale) possono richiedere una elevata *expertise* diagnostica specialistica dell'anatomopatologo, mentre tra quelle meno frequenti vi sono le villiti croniche ad eziologia ignota o i danni da reazione materna di tipo-rigetto verso la placenta; questo sottolinea la necessità di potere utilizzare lo strumento diagnostico della "seconda opinione diagnostica" da parte di specialisti di elevata competenza (Redline RW et al, 2022).

Bibliografia

Documenti di consenso

Roberts DJ, Baergen RN, Boyd TK, Carreon CK, Duncan VE, Ernst LM, Faye-Petersen OM, Folkins AK, Hecht JL, Heerema-McKenney A, Heller DS, Linn RL, Polizzano C, Ravishankar S, Redline RW, Salafia CM, Torous VF, Castro EC. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2023 May;228(5):497-508.e4.

Altra bibliografia

Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AEP, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PGJ, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:698–713

Lydersen S; Oskoui M. Interobserver Reliability for Identifying Specific Patterns of Placental Injury as Defined by the Amsterdam Classification. Arch Pathol Lab Med. 2022;146:372–378

Matsika A. Clinical correlates of histopathological entities of the placenta. AJGP Vol. 50, No. 1–2, Jan–Feb 2021.

Min AM, Saito M, Simpson JA, Kennedy SH, Nosten FH, McGready R. Placental histopathology in preterm birth with confirmed maternal infection: A systematic literature review. PLoS One. 2021 Aug 12;16(8):e0255902.

Redline RW; Vik T; Heerema-McKenney A; Jamtoy AH; Ravishankar S; Ton Nu TN; Vogt C; Ng P; Nelson KB; Lydersen S; Oskoui M. Interobserver Reliability for Identifying Specific Patterns of Placental Injury as Defined by the Amsterdam Classification. Arch Pathol Lab Med. 2022 Mar 1;146(3):372-378.

Roberts DJ, Polizzano C. Atlas of Placental Pathology. Fifth Series, Fascicle 6 of “AFIP atlases of tumor and non-tumor pathology”. AFIP-ARP. 2021.

Romero R; Kim MY; Pacora P; Jai Kim C; Benshalom-Tirosh N; Jaiman SI; Bhatti G; Kim JS; Qureshi F; Jacques SM; Jung Jung E; Yeo L; Panaitescu B; Maymon E; Hassan SS; Hsu CD and Erez O. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. J. Perinat. Med. 2018; 46(6): 613–630.

Slack JC; Parra-Herran C. Life After Amsterdam: Placental Pathology Consensus Recommendations and Beyond. Surgical Pathology 2022;5:175–196 <https://doi.org/10.1016/j.path.2022.02.001>

Srigley J, Lankshear S, Brierley J, McGowan Tet al (2013) Closing the quality loop: facilitating improvement in oncology practice through timely access to clinical performance indicators. J Oncol Pract 9:e255–e261

Roberts DJ; Baergen RN; CM, Boyd TK; Carreon CK; Duncan VE; Ernst LM; Faye-Peterson OM; Folkins AK; Hecht JL; Heerema-McKenney A; Helleer DS; Linn RL; Polizzano C; Ravishankar S; Redline RW; Salafia CM; Torous VF, Castro EC. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. Am J Obstet Gynecol. 2023 May;228(5):497-508.e4.

Condizioni necessarie per l’elaborazione del GPS

Criterio	Valutazione	Giustificazione dettagliata
1. Messaggio chiaro e fattibile	Sì	Il messaggio esprime in modo chiaro l’indicazione di utilizzare criteri standardizzati (AFIP/Amsterdam) per la refertazione anatomopatologica della placenta. L’indicazione è ampiamente fattibile in quanto tutti gli anatomopatologi hanno le competenze necessarie per utilizzare i criteri di Amsterdam.
2. Beneficio netto evidente	Sì	Migliorare la comunicazione tra anatomopatologi e clinici e favorire una completa indagine della placenta.
3. Danno associato alla mancata attuazione	Sì	Possibile “dimenticanza” nelle analisi della placenta e minor possibilità di

		corretta comunicazione tra anatomopatologi e con i clinici.
4. Razionale esplicito che lega le evidenze indirette all'intervento	Sì	Il rationale è ampiamente condiviso nella pratica clinica e supportato da fonti indirette (es. Royal College 2022; Roberts). Studi in altri settori clinici hanno documentato come la standardizzazione dei referti anatomopatologici migliora l'esame anatomopatologico stesso e la comunicazione con i clinici.
5. Una RS rappresenterebbe uno spreco di risorse	Sì	L'assenza di studi primari, unita alla elevata confidenza nell'utilità e necessità dell'intervento rendono non giustificabile l'investimento di risorse per una RS.

Quesito 4. Nelle placentate inviate per esame anatomo-patologico, l'uso selettivo di test microbiologici e virologici aggiuntivi, basato sulla storia clinica materna, migliora la diagnosi delle patologie feto-neonatali e la gestione delle gravidanze successive, rispetto alla mancata esecuzione di tali test?

P: Popolazione placentare inviata per l'esame AP.

I: L'uso selettivo di test microbiologici e virologici aggiuntivi (I), basato sulla storia clinica materna.

C: Non esecuzione del test.

Outcome 1: Tasso di diagnosi delle patologie feto neonatali.

Outcome 2: Impatto sulla gestione delle gravidanze successive (prevenzione di recidive, scelte di follow-up, counselling)

RACCOMANDAZIONE 4 - GOOD PRACTICE STATEMENT

Il panel ritiene che per le placentate espulse/estratte dopo la 14^a settimana di gestazione e inviate per esame anatomo-patologico, in presenza di condizioni cliniche materne o neonatali sospette dovrebbero essere considerati esami aggiuntivi microbiologici o virologici, quando clinicamente indicato.

Livello delle evidenze: ungraded; Good Practice Statement formulato sulla base di evidenze indirette e di standard professionali condivisi.

Prove per il quesito 4.

Le elencate condizioni non sono inserite in nessuna Linea Guida ad oggi pubblicata, sebbene vi siano indicazioni in letteratura a supporto di quanto proposto (Mittal et al., 2020; Leruez-Ville et al., 2024; Linthorst et al., 2023; Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus 2020; Tsakiridis, et al., 2022) e possano essere determinanti nel chiarimento dell'eziopatogenesi dell'evento avverso e/o nel trattamento dei pazienti (madre e neonato), per cui si ritiene che vada attentamente considerata la sua applicazione nelle condizioni indicate.

Tsakiridis ha effettuato una ampia revisione delle indicazioni relative all'analisi microbiologica della placenta contenute nelle principali raccomandazioni sulla diagnostica da effettuare in caso di mortalità endouterina o neonatale.

Vi è un consenso generale sul fatto che i campioni fetali e placentari debbano essere analizzati per potenziali infezioni fetali che potrebbero causare morte fetale, poiché è stato dimostrato che fino al 24% dei casi può essere correlato a infezioni (Petersson K et al., 2002).

L'ACOG e il SOGC raccomandano test di routine per Streptococco di gruppo B (GBS), Listeria, Escherichia Coli e Sifilide, poiché questi sono i patogeni più comuni, mentre altre colture batteriche dovrebbero essere prese in considerazione solo se clinicamente indicate. Una revisione sistematica e una meta-analisi di 14 studi hanno concluso che l'1% di tutti i nati morti nei paesi sviluppati e il 4% in Africa sono associati a GBS (Seale AC et al., 2017).

D'altra parte, le linee guida PSANZ supportano un'indagine più mirata quando si sospetta un'infezione (Flenady VOJ et al., 2020).

Relativamente all'utilizzo di esami microbiologici sulla placenta e i suoi annessi va sottolineato che il significato clinico del risultato dei tamponi microbiologici effettuati subito dopo il parto sulla placenta, in particolar modo in caso di parto per via vaginale, va interpretato sulla base dei rilievi clinici e istopatologici di assenza/presenza di corionamniosite.

Di quest'ultima va considerato lo stadio e il grado della risposta infiammatoria materna e di quella fetale, se presente.

Il rilievo colturale di batteri o miceti sulle superfici della placenta (come la loro presenza negli orifizi del feto/neonato dopo il parto) ha valore, eziologico e clinico, sull'eventuale esito infausto della gravidanza o danno permanente o transitorio del neonato, solo se l'esame istopatologico della placenta dimostra la presenza di una risposta infiammatoria fetale e/o materna. In caso contrario il rilievo microbiologico di batteri o miceti da tamponi placentari va considerato come una associazione casuale con il danno placentare/fetale riscontrato, derivata da inquinamento della placenta durante o dopo il parto.

Al contrario, l'esecuzione di test virologici sulla placenta e i suoi annessi, in particolare con metodica molecolare, può fornire informazioni che l'esame istopatologico della placenta potrebbe solo sospettare o non rilevare.

L'approccio molecolare può consentire di dirimere condizioni cliniche di non univoca interpretazione, ed appare particolarmente utile dopo diagnosi anatomopatologica di placentite cronica da eziologia virale, per due motivi principali:

1. Il quadro istopatologico delle placentiti virali è spesso aspecifico e non permette la definizione del microrganismo che ha prodotto la patologia;
2. L'identificazione di virus o altri microrganismi può essere fatta con metodica molecolare dopo l'esame istopatologico, dai campioni della placenta o dei suoi annessi inclusi in paraffina.

Il RCOG sottolinea che i tessuti fetali sono più affidabili e informativi di quelli materni per l'individuazione di infezioni virali.

L'invio di placenti inquadrabili in specifiche casistiche cliniche o anatomopatologiche, a fini scientifico/didattici, o per trials anatomo-clinici registrati e autorizzati da un Comitato Etico, resta come libera decisione dei singoli operatori locali ed esula dall'orizzonte delle presenti RPBCA.

La frequenza complessiva delle condizioni elencate non richiede una valutazione formale dei costi.

Considerazioni di pratica clinica: l'utilizzo dei **test molecolari virologici** appare di particolare interesse anatomo-clinico, in quanto possono essere effettuati anche dopo molto tempo dal parto su DNA/RNA ricavato dai campioni della placenta e dei suoi annessi inclusi in paraffina.

L'esame istopatologico può identificare/sospettare la presenza di un danno virale nella placenta

(placentiti croniche virali) ma solo pochi virus producono modificazioni citopatiche specifiche identificabili all'esame istopatologico; il test virologico molecolare sulla placenta e i suoi annessi può quindi risultare utile a definire lo specifico agente eziologico della malattia, in caso di:

- *microcefalia fetale;*
- *nati morti (antepartum o peripartum) dopo la 22^a settimana;*
- *interruzioni spontanee di gravidanza (14+0 – 21+6 settimane di gestazione);*
- *idropo fetale e/o ascite e/o idrotorace e/o idropericardio al parto;*
- *infezione virale clinicamente accertata/sospettata in gravidanza con sospetto di trasmissione a figlio;*
- *morte materna.*

L'utilizzo dei **test batteriologici** su tamponi effettuati sulle superfici della placenta può essere inficiato dall'inquinamento batterico che si produce durante il parto e, pertanto, i suoi risultati vanno attentamente vagliati alla luce dei dati clinici e anatomopatologici. Solo la dimostrazione istopatologica di presenza di corionamniosite con risposta infiammatoria materna e/o fetale e la definizione del loro stadio e grado di sviluppo, dà significato clinico al dato microbiologico e, inoltre, nel sospetto clinico di infezione batterica connatale del neonato, il pediatra frequentemente somministra terapia antibiotica empirica (ad ampio spettro) senza aspettare i tempi tecnici necessari per avere la risposta dell'esame colturale.

Il test batteriologico sulla placenta e i suoi annessi, purché adeguatamente interpretato nei suoi risultati, può trovare applicazione in caso di:

- *P-PROM (<32 sett);*
- *travaglio pretermine (<37sett);*
- *neonato che richieda ricovero in TIN per sospetta corionamniosite/infezione intra-amniotica definita come febbre materna >38,0 °C, più almeno uno dei seguenti criteri: liquido maleodorante e/o leucocitosi materna (>15.000U/mm³) e/o tachicardia fetale (> 160 bpm per 10 minuti o più);*
- *morte materna.*

Bibliografia

Flenady VOJ, Gardener G, Masson V, McCowan L, Kent A, David T, et al. Clinical practice guideline for care around stillbirth and neonatal death. Brisbane, Australia: NHMRC Centre of Research Excellence in Stillbirth; 2020. Version 3.4

Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Vally P, Ville Y, Vossen A. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. Erratum in: *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Jun 24;42:100974. .

Linthorst J, Welkers MRA, Sistermans EA. Clinically relevant DNA viruses in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2023 Apr;43(4):457-466. doi: 10.1002/pd.6116. Epub 2022 Mar 1.

Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No. 10. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e110-e132.

Mittal N, Byard RW, Dahlstrom JE. A practical guide to placental examination for forensic pathologists. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020 Jun;16(2):295-312. doi: 10.1007/s12024-019-00214-2. Epub 2019 Dec 24.

Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjo A, Hulthen-Varli I, Kublickas M, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998–99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:284–92

Seale AC, Blencowe H, Bianchi-Jassir F, Embleton N, Bassat Q, Ordi J, et al. Stillbirth with group B *Streptococcus* disease worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017;65:S125–32.

Tsakiridis, Ioannis, Giouleka, Sonia, Mamopoulos, Apostolos, Athanasiadis, Apostolos and Dagklis, Themistoklis. "Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines" *Journal of Perinatal Medicine*. 2022;50(6):796-813. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-04>

Condizioni necessarie per l'elaborazione del GPS

Criterio	Valutazione	Giustificazione dettagliata
1. Messaggio chiaro e fattibile	Sì	Le indicazioni della raccomandazione identificano chiaramente i casi da sottoporre ad indagine. Gli esami di laboratorio indicati sono disponibili presso tutti i laboratori ospedalieri.
2. Beneficio netto evidente	Sì	Diagnosi di condizioni cliniche (es. infezioni) causa di morte o patologia feto-neonatale.
3. Danno associato alla mancata attuazione	Sì	Mancata diagnosi e terapia di condizioni cliniche (es. infezioni) causa di patologia feto-neonatale.
4. Razionale esplicito che lega le evidenze indirette all'intervento	Sì	Il rationale è ampiamente condiviso nella pratica clinica e supportato da fonti indirette (si veda Tsakiridis et al., 2022).
5. Una RS rappresenterebbe uno spreco di risorse	Sì	L'assenza di studi primari, unita alla elevata confidenza nell'utilità e necessità dell'intervento rendono non giustificabile l'investimento di risorse per una RS.

Quesito 5. Nelle placentate inviate per esame anatomopatologico postnatale, l'utilizzo di test genetici e citogenetici (convenzionali o molecolari), eseguiti in base alla storia clinica, può migliorare la gestione clinica della madre e del neonato, la diagnosi delle patologie feto-neonatali, la gestione delle gravidanze successive?

P: Placentate espulse dopo la 14^a settimana, inviate per esame anatomopatologico nei casi elencati nelle raccomandazioni.

I: Test genetici e citogenetici (convenzionali e/o molecolari), eseguiti in base alla storia clinica.

C: Nessun test.

Outcome 1: Tasso diagnosi delle patologie feto neonatali.

Outcome 2: Impatto sulla gestione delle gravidanze successive (prevenzione di recidive, scelte di follow-up, counselling).

RACCOMANDAZIONE 5 - GOOD PRACTICE STATEMENT

Il panel ritiene che l'esecuzione di test genetici/citogenetici (sia convenzionali che molecolari) sui tessuti della placenta e dei suoi annessi dovrebbe essere presa in considerazione, come procedura aggiuntiva alla diagnostica anatomopatologica della placenta, in specifiche condizioni cliniche e quando non vi sia evidenza anatomopatologica/clinica di una patologia della placenta, da causa materna o fetale, in grado di giustificare gli esiti negativi della gravidanza.

Livello di evidenza: ungraded; Good Practice Statement formulato sulla base di evidenze indirette e di standard professionali condivisi.

Specifiche condizioni cliniche:

- *neonati con significativa restrizione della crescita fetale (definita come peso alla nascita inferiore al 3° centile o deflessione della crescita fetale di >2 quartili) e/o doppler patologico dell'arteria ombelicale (flusso diastolico assente o invertito), **non inquadrabile clinicamente come ritardo di crescita da "insufficienza placentare", né da malformazione congenita, né da patologia infettiva;***
- *idrope fetale e/o ascite e/o idrotorace e/o idropericardio, sia come riscontro prenatale che al parto;*
- *evidenza di malformazioni congenite nelle valutazioni prenatali o neonatali, **non inquadrabili fenotipicamente** in una sindrome/categoria specifica;*
- *nati morti (ante partum o peripartum) dopo la 22^a settimana **a eziologia clinicamente non definita;***
- *interruzioni spontanee della gravidanza (14+0 – 21+6 settimane di gestazione) **a eziologia clinicamente non definita.***

Questi test vanno eseguiti solo nel caso in cui: **a) durante la gravidanza** non siano **già stati effettuati** esami genetici/citogenetici con esito diagnostico, **b) dopo il parto** siano emersi nuovi elementi clinici a cui i test già effettuati non danno risposta, **c) nel sospetto di mosaicismo cromosomico**, **d) nel sospetto di displasia mesenchimale** della placenta.

Prove per il quesito 5.

Le elencate condizioni non sono inserite in nessuna Linea Guida ad oggi pubblicata. Le raccomandazioni del RCGP danno la seguente indicazione: "Genetic testing may be indicated if the placenta is being examined following fetal death, or where post mortem has been declined and there is a clinical indication (e.g. severe fetal growth restriction [FGR] or congenital malformations)".

Vi sono inoltre indicazioni in letteratura a supporto di quanto proposto (Bateman et al., 2024; Kearney et al., 2011; Yuen et al., 2011: *Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus, 2020*) e possono essere determinanti nel chiarimento dell'eziopatogenesi dell'evento avverso e/o nel trattamento dei pazienti (madre e figlio), per cui si ritiene che vada attentamente considerata la sua applicazione, nelle condizioni indicate.

L'esecuzione di test molecolari genetici/citogenetici può consentire di dirimere alcune condizioni cliniche o quadri anatomopatologici di non univoca interpretazione. Inoltre, possono essere utili nel caso in cui gli esami clinici e/o anatomopatologici pongano il dubbio che nell'esito sfavorevole della gravidanza, per quanto attribuibile primariamente ad una causa non genetica/citogenetica, queste ultime patologie possano avere avuta un ruolo di cofattore.

Considerati gli elevati costi dei test molecolari genetici e citogenetici (sia convenzionali che molecolari) queste indagini vanno effettuate solo quando vi sia una reale indicazione clinica o anatomopatologica e non possono rappresentare indagini di routine da effettuarsi su tutti i casi di una certa patologia/condizione clinica (per esempio: su tutte le morti perinatali o su tutte le alterazioni della crescita intrauterina).

L'esame genetico/citogenetico condotto su tessuti placentari non sostituisce, di per sé, quelli condotti sul feto e sui genitori; in caso di rilievo di una patologia genetica/citogenetica nei tessuti placentari, in particolare quando non associata a un evidente danno placentare, è bene verificare se lo stesso assetto genetico/citogenetico sia presente nel feto/neonato e nei genitori; questo ricordando che non necessariamente una mutazione genica o una anomalia cromosomica corrispondono ad una patologia nel soggetto portatore.

Considerazioni aggiuntive: L'invio di placente inquadrabili in specifiche casistiche cliniche o anatomopatologiche, a fini scientifico/didattici o per trials anatomo-clinici registrati e autorizzati da un Comitato Etico, è libera decisione dei singoli operatori locali ed esula dall'orizzonte delle presenti RPBCA.

La frequenza complessiva delle condizioni elencate non richiede una valutazione formale dei costi.

Bibliografia

Bateman M , Mann K, Morrogh D, Anderson S, Burvill-Holmes L, Fowler E, Haigh S, Jones K, McCullough S, Monkman L. ACGS Best Practice Guidelines for Constitutional Karyotype Analysis and Targeted Chromosome Analysis. Version 2024 v1.0, 06/08/2024

Collège national des gynécologues et obstétriciens français Fetal death: Expert consensus from the College of French Gynecologists and Obstetricians Gynecol Obstet Fertil Senol. 2024 Oct;52(10):549-611. French. doi: 10.1016/j.gofs.2024.07.005. Epub 2024 Aug 16.

Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW; Working Group of the American College of Medical Genetics. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in

the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. Genet Med. 2011 Jul;13(7):676-9. doi: 10.1097/GIM.0b013e31822272ac. PMID: 21681105.

Yuen RK, Robinson WP. Review: A high capacity of the human placenta for genetic and epigenetic variation: implications for assessing pregnancy outcome. Placenta. 2011 Mar;32 Suppl 2:S136-41. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.003. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21281965.

Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No, 10. Obstet Gynecol. 2020 Mar;135(3):e110-e132. doi: 10.1097/AOG.0000000000003719. PMID: 3208005

Condizioni necessarie per l'elaborazione del GPS

Criterio	Valutazione	Giustificazione dettagliata
1. Messaggio chiaro e fattibile	Sì	Le indicazioni della raccomandazione identificano chiaramente i casi da sottoporre ad indagine. Gli esami di laboratorio indicati sono disponibili presso tutti i laboratori ospedalieri.
2. Beneficio netto evidente	Sì	Diagnosi di condizioni cliniche (es, malformazioni) causa di morte o patologia feto-neonatale sindromiche.
3. Danno associato alla mancata attuazione	Sì	Mancata diagnosi e mancata definizione del rischio riproduttivo di coppia.
4. Razionale esplicito che lega le evidenze indirette all'intervento	Sì	Il rationale è ampiamente condiviso nella pratica clinica e supportato da raccomandazioni.
5. Una RS rappresenterebbe uno spreco di risorse	Sì	L'assenza di studi primari, unita alla elevata confidenza nell'utilità e necessità dell'intervento rendono non giustificabile l'investimento di risorse per una RS.