

# **Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico**

**Linee guida nazionali  
di riferimento**



## PRESENTAZIONE

*Praticare una buona medicina, è un compito estremamente impegnativo e difficile per una serie di motivi. Uno di questi è che la quantità di nuove conoscenze prodotta ogni anno in campo biomedico rende difficile, almeno per il medico che non opera in un campo iperspecialistico, prendere sistematicamente le proprie decisioni basandole sulle migliori prove scientifiche disponibili. C'è un sempre maggior bisogno di poter disporre di linee guida e raccomandazioni basate su revisioni sistematiche della letteratura, che consentano di prendere decisioni razionali basate sulle prove di efficacia, riducendo al minimo la variabilità individuale nelle scelte cliniche, legata alla carenza di conoscenze e alla consuetudine.*

*La storia della EBM, nasce nel 1972 con la pubblicazione da parte di Archie Cochrane del trattato "Effective and Efficiency", ormai un classico della medicina basata sulle prove di efficacia.*

*Da allora è stato un continuo fiorire di linee guida, tanto che si potrebbe pensare di vivere nel pieno della stagione "evidence based" e cioè nell'illusione (secondo alcuni), oppure nella certezza, (secondo altri) di riuscire a dare una veste scientifica a tutti gli atti ed a tutte le decisioni prese nella quotidiana attività del mondo sanitario. In realtà non sempre è così, e proprio l'ostetricia è un ambito nel quale è sempre esistito (ed in parte esiste ancora) un diffuso e riconosciuto gap tra evidenze di efficacia e pratica clinica.*

*Obiettivo fondamentale, di queste raccomandazioni, e delle linee guida in generale, è assicurare il massimo di appropriatezza degli interventi, intesa come la distanza che intercorre tra il comportamento clinico praticato e quello atteso in base alle conoscenze scientifiche e/o ad aspetti normativi. Si tratta in buona sostanza di tecnologia dinamica le cui caratteristiche non sono definite una volta per tutte, ma dipendono dal contesto nel quale vengono applicate, dal tipo di relazioni sociali tra le diverse componenti professionali, e non, interessate (medici, operatori sanitari, amministratori, utenti e pazienti). Tutto questo è particolarmente evidente in ostetricia, in cui è fondamentale la relazione tra sistema formale delle cure e mondo della vita femminile e l'interfaccia comunicativa medico-donna-contesto-familiare e sociale.*

*Siamo convinti che l'accesso ad una informazione fondata dal punto di vista scientifico ed aggiornata sia un prerequisito per ottenere un'utilizzazione delle risorse e la diffusione di pratiche sanitarie appropriate basate su bisogni ed evidenze.*

*Queste "raccomandazioni" sulla gravidanza e il parto fisiologici, di cui presentiamo la prima stesura, nascono e sono state elaborate nello spirito sopra descritto e saranno oggetto di un continuo aggiornamento nell'ambito della produzione di linee guida che l'ASSR elabora su specifico indirizzo della Conferenza Stato-Regioni.*

*Confidiamo, con questo manuale, di offrire alle donne e agli operatori interessati, che ne hanno manifestato l'esigenza, un contributo al superamento dell'estrema variabilità e spesso incerta efficacia di parte dell'assistenza offerta in gravidanza.*

Il Direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali

Laura Pellegrini

## GRUPPO DI LAVORO

Bruno RUSTICALI	Coordinatore organizzativo Linea Guida ASSR
Emilio IMPARATO	Presidente SIGO - Coordinatore Linea Guida
Domenico ARDUINI	Università Tor Vergata – ROMA
Chiara BENEDETTO	Ospedale S. Anna - TORINO
Francesco BRANCONI	Università di FIRENZE
Anna Rita BRILLANTE	Ospedale Veris delli Ponti - SCORRANO (LE)
Mario CAMPOGRANDE	Ospedale S. Anna – TORINO
Donatella CASERTA	Università dell'AQUILA
Antonio CASTELLANO	Ospedale di BRACCIANO
Maria CORONGIU	Fed.ne Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) – ROMA
Piero CURIEL	Presidente nazionale AOGOI - Ospedale Civile di PRATO
Franca DAGNA BRICARELLI	Ospedale Galliera – GENOVA
Loredana GILI	ASSR
Evelina GOLLO	Azienda Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - TORINO
Pasquale GRELLA	Università di PADOVA
Francesco LAURIA	Ospedale di Vasto (CH) - ASSR
Massimo LUERTI	Ospedale di LODI
Simonetta MORETTI	ASSR
Massimo MOSCARINI	Presidente nazionale AGUI - Università La Sapienza - ROMA
Nicola NATALE	Ospedale Civile di LECCO
Rosalba PAESANO	Università La Sapienza - ROMA
Cristiana PAVESI	ASL - PIACENZA
Giovanni POMILI	Azienda Ospedaliera di PERUGIA
Giuseppe PULVIRENTI	Ospedale Santo Bambino – CATANIA
Rita Emilia ROASCIO	Fed.ne Naz.le dei Collegi delle Ostetriche (FNCO) - ROMA
Fabio SIRIMARCO	Ospedale Cardarelli - NAPOLI
Angela SPINELLI	Istituto Superiore di sanità – ROMA
Giuseppe VEGNA	Ospedale Buccheri la Ferla FBF - PALERMO
Marina ZONCA	Azienda Ospedaliera O.I.R.M. - S. Anna - TORINO

*Segreteria organizzativa ASSR: Chiara Giuliano*

## GLOSSARIO

### **Rischio relativo** (risk ratio o relative risk)

È il rapporto tra l'incidenza negli individui esposti a un determinato fattore di rischio e quella negli individui non esposti. Un rapporto di rischio di 1 indica che il rischio che si verifichi l'evento nei due gruppi è uguale.

### **Intervallo di confidenza 95% (limiti di confidenza) (IC)**

L'intervallo di confidenza, generalmente espresso al 95%, viene usato nella presentazione dei risultati per esprimere il grado di incertezza attorno al valore stimato della statistica utilizzata per misurare l'associazione trattamento/esito. L'intervallo di confidenza può essere definito come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità di 95%, il valore reale e/o vero dell'effetto di un trattamento. In altre parole, esso indica i valori entro i quali, ripetendo più volte lo studio, si collocheranno 95% delle risposte. Se in uno studio gli intervalli di confidenza attorno alla stima puntuale (espressa come rischio relativo, rischio assoluto o odds ratio) sono molto ampi, questo indica che lo studio non fornisce una stima precisa della relazione trattamento/risultato o esposizione/malattia. In questi casi bisogna sempre considerare con molta cautela i risultati dello studio.

### **Bias** (distorsione)

È un errore sistematico presente in uno studio che si riflette sui risultati dello stesso, creando una differenza nei risultati che si sarebbero ottenuti in assenza del bias.

### **Evento**

Con il termine evento ci si riferisce al verificarsi di un esito dicotomico (ad es. vivo/morto, migliorato/peggiorato).

### **Falso negativo**

È il caso di un soggetto portatore della condizione/malattia indagata, ma che presenta un risultato negativo al test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

### **Falso positivo**

È il caso di un soggetto non portatore della condizione/malattia indagata in uno studio, ma che presenta un esito positivo del test diagnostico effettuato per rilevarne la presenza.

## **Gruppo di controllo**

In uno studio controllato (vedi studio clinico controllato randomizzato) il gruppo di controllo è costituito dai pazienti che vengono confrontati con quelli che ricevono il trattamento sperimentale.

## **Incidenza**

L'incidenza è la frequenza di comparsa di nuovi casi all'interno di una popolazione definita, in un periodo di tempo definito.

## **Metanalisi**

Per metanalisi si intende, in una revisione sistematica, una rappresentazione quantitativa di dati provenienti da diversi studi, utilizzando specifiche tecniche statistiche.

Questa combinazione non avviene sommando i risultati dei singoli studi come se fossero un unico esperimento, ma salvaguardando l'individualità delle stime ottenute nel singolo studio e dando a queste stime un peso proporzionale alla numerosità del campione (gli studi più grandi hanno un peso maggiore degli studi più piccoli). La conduzione di una metanalisi deve essere supportata da un protocollo dettagliato che precisi: obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione degli studi, metodi per la valutazione della loro qualità, criteri per l'estrazione dei dati, metodi statistici utilizzati.

## **NNT (Number Need to Treat)**

L' NNT è una misura dell'efficacia di un trattamento e indica il numero di pazienti che devono trattati (trattamento diagnostico o terapeutico) per prevenire un evento. L'NNT è un indice indiretto dell'efficacia dei trattamenti: più piccolo è il suo valore, maggiore è l'efficacia di quel trattamento e viceversa. Corrisponde alla formula:  $1/ARR$ .

## **Odds**

*Odds* è un termine intraducibile in italiano ed è mutuato dal mondo delle scommesse.

Esprime il rapporto tra le probabilità dei 2 possibili valori di una variabile binaria. Esempi di variabili binarie sono: maschi/femmine, esposti/non esposti, malati/non malati, positivi/negativi a un test, presenza/assenza di una complicanza.

## **Odds ratio**

L'*odds ratio* è una misura di effetto o di associazione relativa (per esempio di un test diagnostico, di una terapia, di un fattore di rischio). Se l'*odds* (vedi *odds*) è il

rapporto tra le probabilità dei due possibili valori di una variabile binaria, l'*odds ratio* è il rapporto fra gli *odds* della variabile binaria rilevata su 2 popolazioni di soggetti.

L'*odds ratio* indica, per esempio, il rapporto tra esposti e non esposti di 2 gruppi, rispetto alla probabilità del verificarsi o non verificarsi di un evento oggetto di studio.

Corrisponde alla formula:  $EER/(1-EER)/(CER/1-CER)$ .

In concreto, se il valore dell'*odds ratio* è superiore a 1 significa che la probabilità che si verifichi l'evento misurato tra gli esposti è superiore rispetto a quella dei non esposti.

Se il valore è pari a 1 significa che non vi è differenza tra esposti e non esposti, mentre se è inferiore a 1 significa che l'esposizione riduce il rischio di espressione della variabile rispetto alla non esposizione. Negli studi caso-controllo l'*odds ratio* fornisce una stima del rischio relativo, che in questo tipo di studi non può essere misurato direttamente.

OR è uguale al RR se il rischio di base nei controlli è basso (< 10%).

### **Revisione sistematica**

Le revisioni sistematiche sono una valutazione critica comparata della letteratura presente su di una tematica. Il termine sistematico corrisponde all'approccio metodologico con cui si pianifica la revisione a partire dal quesito a cui si deve dare una risposta.

Valutazione critica e sintesi di tutti gli studi eleggibili per la revisione.

Nell'ambito di una revisione sistematica può (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati) venire realizzata una metanalisi, ovvero una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

### **Sensibilità**

Riferita a un test diagnostico, la sensibilità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato positivo in tutti i soggetti nei quali è presente la malattia. Un test molto sensibile risulterà positivo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia è effettivamente presente; un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia è effettivamente presente.

### **Specificità**

Riferita a un test diagnostico, la specificità corrisponde alla probabilità che quel test dia un risultato negativo nei casi in cui la malattia è assente. Un test molto specifico risulterà negativo in un numero molto alto di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente; un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi nei quali la malattia effettivamente non è presente.



## **Statisticamente significativo**

L'espressione statisticamente significativo viene usata per indicare una bassa probabilità che le differenze osservate nei campioni studiati siano dovute al caso. Convenzionalmente si fa riferimento come valore soglia al livello di significatività del 5% ( $p < 0,05$ ), che significa che la probabilità che il risultato osservato sia dovuto al caso si presenterebbe una volta su 20 (5%). Il livello di significatività scelto come soglia può essere anche inferiore e dipenderà dal grado di certezza con cui si vuole escludere che l'eventuale differenza trovata sia attribuibile al caso. Un valore dell'1%, (che corrisponde a  $p < 0,01$ ) o 1 per mille (che corrisponde a  $p < 0,001$ ) esprimono in questo caso un valore di probabilità inferiore che il risultato sia dovuto al caso (rispettivamente di 1 volta su 100 e di 1 volta su 1.000).

## **Studio caso-controllo**

È un tipo di disegno di studio nel quale si confronta un gruppo di persone che hanno manifestato un evento/malattia e un gruppo di persone che non hanno manifestato lo stesso evento/malattia rispetto alla presenza/assenza di esposizione a fattori di rischio sospettati di poter determinare quella malattia. I vantaggi degli studi caso-controllo sono la relativa rapidità di esecuzione e il costo non elevato. Questo tipo di disegno rende possibile studiare fattori di rischio che, per motivi etici o anche solo organizzativi, non è possibile assegnare sperimentalmente all'interno di uno studio prospettico.

## **Studio clinico controllato e randomizzato**

(dall'inglese *randomized clinical trial*, RCT)

Lo studio clinico controllato e randomizzato è uno studio prospettico nel quale i partecipanti sono reclutati e assegnati in modo casuale (randomizzato) a 2 gruppi: uno, sperimentale, che riceve l'intervento di cui si vuole valutare l'efficacia, l'altro, il gruppo di controllo, riceve il trattamento standard, nessun trattamento o un placebo. Si tratta del disegno che riesce meglio a eliminare il bias di selezione e a garantire la confrontabilità dei gruppi.

## **Studio di coorte**

È un tipo di disegno di studio non sperimentale (vedi studio sperimentale) che viene realizzato su un gruppo di soggetti che hanno in comune una o più caratteristiche e che è definito appunto coorte. Lo studio di coorte può essere sia retrospettivo sia prospettico ma parte sempre dalla individuazione di un gruppo di soggetti che hanno una caratteristica comune e li segue nel tempo per vedere se essi differiscono in termini di frequenza di sviluppo (incidenza) di una malattia/condizione.

### **Studio sperimentale**

È un tipo di disegno di studio in cui lo sperimentatore assegna in modo attivo i soggetti studiati all'esposizione a (o all'eliminazione di) un fattore di rischio, oppure a un certo trattamento (diagnostico o terapeutico) di cui si vuole studiare l'efficacia o valutare gli effetti collaterali, confrontandoli poi con un gruppo di controllo costituito da persone non esposte a quello stesso fattore. Per motivi etici, gli studi epidemiologici sono generalmente di tipo non sperimentale, cioè sono basati su esposizioni già esistenti ai fattori di rischio.

### **Valore predittivo negativo**

È la probabilità di non avere una determinata malattia visto che il test ha dato risultato negativo.

### **Valore predittivo positivo**

È la probabilità di avere una determinata malattia visto che il test ha dato risultato positivo.

### **Vero negativo**

È la persona che non è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta negativo.

### **Vero positivo**

È la persona che è affetta da una malattia e nella quale il test diagnostico risulta positivo.

## INDICE

1. Introduzione . . . . .	15
2. Educazione sanitaria preconcezionale – Counseling . . . . .	22
3. Malattie genetiche - Counseling . . . . .	46
4. Identificazione del “Rischio Ostetrico” . . . . .	62
5. Epidemiologia degli eventi avversi . . . . .	68
6. Obiettivi e metodologie di sorveglianza delle gravidanze a basso rischio . . . . .	76
7. Malattie infettive in gravidanza . . . . .	100
8. Diagnosi prenatale . . . . .	158
9. Criteri di sorveglianza fetale e materna nel travaglio, modalità di assistenza al travaglio ed al parto . . . . .	170
10. Urgenze nel travaglio e nel parto . . . . .	180
11. Induzione del travaglio nella gravidanza post termine . . . . .	200
12. Il controllo del dolore nel travaglio di parto . . . . .	226
13. Bibliografia . . . . .	252



# 1

## Introduzione



## INTRODUZIONE

Da quando David Sackett ha proclamato l'imperativo di praticare una **“medicina più scientifica”**, basata sulle prove di efficacia, (e cioè, secondo la definizione di Sackett-1996, **“l'uso cosciente, esplicito e giudizioso della migliore e più recente evidenza scientifica, nel formulare decisioni sulle cure di ogni singolo paziente”**) nessun clinico osa mettere in dubbio, anche per la sua eleganza intellettuale, la validità di questo movimento anche se non sono mancati i rimproveri dello stesso padre dell'EBM.

Si dovrebbe quindi pensare di vivere nel pieno della stagione “evidence-based” e cioè l'illusione (secondo alcuni), oppure la certezza (secondo altri), di riuscire a dare una veste scientifica a tutti gli atti ed a tutte le decisioni prese nella quotidiana attività del mondo sanitario.

In realtà, l'enorme quantità di conoscenze scientifiche prodotta e pubblicata ogni anno, rende difficile, se non in ambito molto settoriale ed iperspecialistico, prendere decisioni cliniche basate sistematicamente sulle migliori prove scientifiche disponibili.

Le linee guida nascono per cercare di dare una risposta a questa difficoltà, formulando, secondo la definizione classica utilizzata dal *“Manuale metodologico-come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”* (prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida-PNLG, dall'ASSR e ISS) **“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di assistere i medici e i pazienti nel decidere sulle modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche”**.

Le linee guida elaborate secondo la metodologia descritta e ad indirizzo clinico, o clinico-organizzativo, dovrebbero consentire ai clinici, agli amministratori, e ai politici che si occupano di sanità, di assicurare il massimo di appropriatezza negli interventi, “riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali” (PNLG).

L'ostetricia è un ambito nel quale esiste un riconosciuto e diffuso gap tra evidenze di efficacia e pratica clinica. Troppo spesso i trattamenti di routine non sono *evidence-based* e c'è una forte resistenza ad abbandonare definiti-

vamente procedure desuete o dannose. La frequenza eccessiva di tagli cesarei non necessari e l'episiotomia sistematica sono ottimi esempi della discrepanza esistente tra le evidenze e la pratica clinica e della complessità e lentezza dei processi di cambiamento delle procedure abituali.

Da quando, nel 1989, è uscito il primo grosso lavoro di ricerca, revisione sistematica e classificazione dei lavori scientifici nella letteratura internazionale in ostetricia, con il titolo "Effective care in pregnancy and childbirth" si è venuta diffondendo nei diversi paesi, sia a livello istituzionale, sia da parte delle più prestigiose società scientifiche la produzione di linee guida evidence based.

Il successo delle linee guida elaborate secondo una metodologia corretta ha confermato l'importanza ed il bisogno di informazioni aggiornate ed accurate per guidare le decisioni che devono essere prese da coloro che pianificano, forniscono o ricevono cure in gravidanza e nel parto.

L'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) è un ente nazionale con personalità giuridica di diritto pubblico, sottoposto a vigilanza del Ministero della Salute.

Essa svolge essenzialmente compiti di collaborazione nei confronti delle Regioni e Province Autonome in materia sanitaria, anche a supporto delle loro iniziative di autocoordinamento, nonché compiti di rilevazione, analisi, valutazione, proposte in materia di organizzazioni dei servizi sanitari, innovazione e sperimentazione di nuovi modelli gestionali, di qualità e costi dell'assistenza. Gli indirizzi per le attività dell'ASSR vengono formulati dalla Conferenza Stato-Regioni, e, tra questi, è prevista l'elaborazione di linee guida cliniche o clinico-organizzative su tematiche di preminente interesse per la sanità pubblica.

Un recente documento del Ministero della Salute, intitolato "**Documento di indirizzo per lo sviluppo di un Sistema Nazionale Linee Guida**" prevede la costituzione di una struttura dove sono rappresentati i diversi livelli, centrale, regionale e aziendale, le Società scientifiche, e l'ISS che, a livello nazionale, provveda alla scelta delle priorità, la produzione e la validazione di linee guida ed elabori documenti di indirizzo e interventi per la loro successiva implementazione affinché divengano uno degli strumenti effettivi del **Governo Clinico** e dell'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Comitato Organizzativo di queste attività opera presso l'ASSR.

Il Sistema Nazionale Linee Guida così inteso, utilizzando tutti gli stru-



menti individuati di volta in volta come utili ed opportuni, contribuirà a formare una cultura per il personale del SSN in cui la medicina basata sull'evidenza sia più conosciuta ed utilizzata nella pratica clinica anche attraverso l'attivazione di un sistema web di aggiornamento professionale dedicato alle linee guida che consentirà all'utente di acquisire crediti secondo quanto stabilito dalla commissione ECM.

Queste "Raccomandazioni su gravidanza e parto", di cui presentiamo la prima stesura, (e delle quali prevediamo un *precoce* aggiornamento dopo le necessarie verifiche), nascono e sono state elaborate nel contesto sopra descritto, e sono dedicate alla gravidanza fisiologica (o a "basso rischio") con alcuni capitoli nei quali si riflette anche su aspetti più generali come sulle possibili modalità di *identificazione del rischio ostetrico e sulla epidemiologia degli eventi avversi in ostetricia*.

All'interno del sistema nazionale linee guida, prevediamo comunque di costituire, a breve, Gruppi di studio per l'elaborazione di raccomandazioni EB sulle principali patologie ostetriche.

Le **raccomandazioni** contenute in questo volume sono state elaborate da un gruppo di esperti provenienti dalle maggiori società scientifiche della disciplina (ostetrico-ginecologi, neonatologi, anestesisti, epidemiologi) dall'ISS, dal Collegio nazionale delle ostetriche, dalla Fimmg e sono **rivolte ad assistere chi** opera in campo ostetrico nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche.

Tali raccomandazioni si basano su **evidenze scientifiche** derivate dalla revisione della letteratura, ove disponibili, e dall'opinione del comitato multidisciplinare di esperti costituenti il Gruppo di lavoro. Le fonti sono:

- MEDLINE a partire dal 1990
- Cochrane Library fino al 2003
- Linee Guida prodotte dalle maggiori Società di Ginecologia e Ostetricia (American College of Obstetricians and Gynaecologists - ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG -, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOCG e altra bibliografia allegata).

È stata fatta, comunque, un'opera di contestualizzazione e di adattamento alla realtà operativa italiana, nello sforzo di elaborare un testo non solo compilativo e accademico, ma anche e soprattutto senza dogmatismi, nella convinzione che, (secondo lo stesso Sackett), la EBM "deve rispettare l'acume clinico degli operatori, le circostanze dei pazienti e i loro desideri e volontà".

La qualità degli studi ed il grado di raccomandazione sono stati classificati secondo le indicazioni contenute nel documento “*Programma Nazionale Linee Guida - Manuale Metodologico – Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*”, esposto nella Tabella.

**Tabella:** Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico.

<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
<b>VI</b>	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> , o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
<b>A</b>	L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
<b>D</b>	L’esecuzione della procedura non è raccomandata
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la **qualità metodologica delle prove** disponibili, ma anche il **peso assistenziale** dello specifico problema, i **costi**, l'**accettabilità** e **praticabilità** dell'intervento.

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

I **livelli delle prove** e la **forza delle raccomandazioni** sono riportate a lato del testo.



**2**  
**Educazione sanitaria  
preconcezionale  
Counseling**

## EDUCAZIONE SANITARIA PRECONCEZIONALE

La Medicina dell'Età Prenatale è la scienza che con mezzi idonei, protegge il nuovo essere già prima del concepimento, assicura lo sviluppo armonico dell'embrione e del feto, evita i pericoli al momento del parto.

### Obiettivi

Fornire delle informazioni e delle raccomandazioni per una preparazione alla procreazione libera e responsabile.

Fare il punto sullo stato di salute degli aspiranti genitori è una prima garanzia per il benessere del nascituro e per quella sicurezza che permette di affrontare la gravidanza con la necessaria serenità.

I controlli a cui la coppia deve sottoporsi almeno tre mesi prima di programmare la gravidanza sono:

#### Visita ginecologica

Valutazione della pressione arteriosa.

Pap-test e tampone vaginale (screening per il tumore del collo dell'utero e per evidenziare eventuali infezioni, per es. da Papilloma o herpes virus).

A

#### Consulenza preconcezionale

È associata alla visita ginecologica ed è estesa ad entrambi i partner.

Prende in considerazione l'anamnesi, con accurata ricostruzione della storia ostetrica della donna (es. precedenti gravidanze, eventuali aborti spontanei ecc.) e della storia dello stato di salute dei futuri genitori, con relative informazioni sulle malattie famigliari.

A

#### Raccomandazioni

Deve essere effettuata una attenta valutazione relativamente a patologie come:

- Diabete mellito
- Epilessia
- Ipertensione
- Malattie della tiroide

A

- Malattie cardiovascolari
- Asma
- Lupus eritematoso sistemico o altre malattie autoimmuni
- Nevrosi ansiose, depressive e simili
- Iperfenilalalinemia

A

## Esami ematochimici

### Raccomandazioni

- Gruppo sanguigno con identificazione del fattore Rh, per entrambi i genitori.
- Anticorpi irregolari antieritrocitari (Test di Coombs ed altri test di identificazione di anticorpi irregolari).
- Virus rosolia anticorpi o rubeo test.
- Toxoplasma anticorpi o toxotest. Se l'esito del test è negativo, la futura mamma deve considerarsi a "rischio" (vedi capitolo malattie infettive)
- Treponema pallidum anticorpi o VDRL. Per entrambi i futuri genitori i rischi legati a tale patologia effettuando terapia mirata prima del concepimento tendono a scomparire.
- Virus immunodeficienza acquisita (HIV 1-2) anticorpi. Per entrambi. Sapendolo in anticipo, si possono mettere in atto alcune misure (parto cesareo, terapia antiretrovirale, allattamento artificiale) per ridurre il rischio di trasmissione dalla mamma al feto.
- Anticorpi anti CMV. Se l'esito del test è negativo, la futura mamma deve considerarsi a "rischio"
- Emocromo. Solo per la donna. Nel caso la futura madre sia portatrice sana di malattie genetiche del sangue (Talassemia, soprattutto), il test è esteso anche al partner.
- Elettroforesi dell'emoglobina
- Mappa dei cromosomi solo per quelle coppie che, sulla base della visita preconcezionale, risultano a rischio di trasmissione di malattie cromosomiche. (vedi capitolo delle malattie genetiche).
- *Vaccinazione antirosolia, da effettuarsi almeno cinque mesi prima di programmare la gravidanza, sia nel caso di un test di screening negativo, ma anche senza eseguire lo screening.*

A

B

A

C

A

B

In base al Decreto Ministeriale del 10 settembre '98 tutti gli esami del sangue per gli accertamenti preconcezionali sono a totale carico del Sistema

Sanitario Nazionale e non prevedono il pagamento di alcun ticket. Sono considerate prestazioni specialistiche necessarie per tutelare la maternità responsabile. Per usufruire dell'esenzione è sufficiente l'impegnativa del proprio medico di base o quella del ginecologo pubblico (di un consultorio, di un ospedale, per es.).

## Stile di vita

### Nutrizione in gravidanza

La gravidanza è caratterizzata da notevoli modificazioni metaboliche dovute alla produzione ormonale dell'unità feto-placentare e al continuo drenaggio di nutrienti da parte del feto.

Le principali modificazioni consistono nell'ipoglicemia a digiuno per la fuga di glucosio verso il feto; parallelamente vi è un'insulino-resistenza, dovuta alla riduzione dei recettori per quest'ormone, che è controbilanciata da una maggiore produzione d'insulina da parte del pancreas materno.

L'insulino-resistenza causa un'iperglicemia post-prandiale che, se eccessiva, indica un'intolleranza glucidica, in altre parole il diabete gestazionale.

Al contrario, durante il digiuno prolungato avviene una spiccata ipoglicemia, un'ipoinsulinemia, un'ipoaminoacidemia, un'iperchetonemia, un accelerato catabolismo muscolare.

La gravida deve quindi evitare sia il digiuno prolungato, sia pasti troppo abbondanti, che causano iperglicemia e iperlipidemia.

A ciò si aggiunge, già nel primo trimestre di gravidanza, una modificazione del senso del gusto, che torna alla norma sei mesi dopo il parto, avversione per le carni rosse e preferenza per gelati, dolci, cioccolata, frutta, pesce, cibi salati (1). **Livello IV**

Tutto ciò comporta per la gravida la necessità di controllare precocemente le abitudini alimentari scegliendo opportunamente gli alimenti e, soprattutto, suddividendoli in pasti piccoli e frequenti.

Nel primo trimestre è frequente la nausea ed il vomito, che talora comporta una riduzione del peso corporeo. La terapia antiemetica con dimenidrato, buclizina, meclozina, idrossizina, mepiramina, prometazina o tietilpeirazina riduce la nausea (OR 0,17, 95% CI da 0,13 a 0,21), ma provoca sonnolenza.

### Raccomandazioni

La vitamina B6 (piridossina) riduce la nausea senza effetti collaterali (2).

**Livello I**

A



## Problemi particolari

Le donne “a dieta” prima della gravidanza si sentono autorizzate a non osservare più le restrizioni dietetiche e cambiano le loro buone intenzioni di controllare il peso corporeo (3). **Livello IV**

L'obesità è un problema emergente, provoca un aumento del rischio di diabete gestazionale e di pre-eclampsia (4).

A Londra, una ricerca retrospettiva su 287.213 donne ha indicato che il 61,6% era di peso normale, il 27,5% era moderatamente obesa e il 10,9% obesa, con indice di massa corporea superiore a 30. Il rischio di diabete gestazionale era aumentato sia nelle moderatamente obese (OR 1,68), sia nelle obese (OR 3,6). Il rischio di pre-eclampsia era aumentato sia nelle moderatamente obese (OR 1,44), sia nelle obese (OR 2,14). La necessità d'induzione del travaglio di parto era aumentata (OR 2,14 e 1,70, rispettivamente); il taglio cesareo era aumentato (OR 1,30 e 1,83, rispettivamente); le emorragie post-partum erano aumentate (1,16 e 1,39, rispettivamente); il peso alla nascita superiore al 90° percentile era aumentato (1,57 e 2,36, rispettivamente); la morte intrauterina del feto era aumentata (1,10 e 1,40, rispettivamente). L'obesità materna comporta un rischio significativo per la madre e per il feto in proporzione al grado d'obesità e all'alterazione del metabolismo (5). **Livello III**

L'obesità comporta una dislipidemia, un'iperinsulinemia, una disfunzione vascolare e un'inflammazione cronica: nel sangue aumentano i trigliceridi a digiuno, si abbassano le lipoproteine HDL, aumenta la leptina, aumenta l'insulina a digiuno, aumentano alcuni indici d'inflammazione quali l'IL-6 e la PCR, aumenta la pressione sistolica. Queste modificazioni danneggiano l'endotelio e contribuiscono a complicare la gravidanza (6). **Livello IV**

Un peso pre-gravidico superiore a 90 kg comporta un rischio quadruplo d'ipertensione gestazionale e di una volta e mezza di diabete gestazionale. L'obesità aumenta anche le complicanze tromboemboliche, specialmente durante la degenza a letto in puerperio.

Il rischio fetale dipende dalla macrosomia, che condiziona l'allungamento della durata del parto e la distocia di spalla.

## Aumento ponderale in gravidanza

Normalmente, dopo il primo trimestre, il peso corporeo della gravida aumenta in modo proporzionale all'avanzare dell'età gestazionale. Tale aumento dipende da accumulo di proteine e di lipidi corporei. Nelle ultime dieci settimane di gravidanza aumenta anche il volume dei liquidi interstiziali. A tutto ciò si aggiunge

l'aumento dell'utero, delle mammelle, del sangue circolante e del contenuto uterino.

L'introito calorico dovrebbe corrispondere al fabbisogno giornaliero, che è composto dal costo energetico a riposo, dal dispendio per l'attività fisica e dall'effetto termico (azione dinamica specifica) degli alimenti.

Durante una gravidanza normale, l'incremento ponderale nelle donne sane, d'età compresa tra 20 e 29 anni, varia da 370 a 420 grammi la settimana (7).

L'incremento raccomandato dall'Institute of Medicine, National Academy of Sciences, tiene conto del peso della donna e della sua altezza, in altre parole dell'indice di massa corporea prima della gravidanza (8). **Livello I**

$$\text{BMI o IMC (Indice di Massa Corporea)} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altezza}^2 \text{ (m)}}$$

Per un indice inferiore a 19,8 l'incremento dovrebbe essere compreso tra 12,5 e 18 kg; per indice compreso tra 19,8 e 26 l'incremento dovrebbe essere di 11,5-16 kg; per un indice compreso tra 26 e 29 l'incremento dovrebbe essere di 7-11,5 kg; per un indice superiore a 29 l'incremento dovrebbe essere inferiore a 7 kg (8).

Nella realtà, invece, le donne con basso indice di massa corporea prima della gravidanza aumentano meno di quanto consigliato, mentre, al contrario, quelle con alto indice di massa corporea tendono ad aumentare più di quanto raccomandato, quindi non vi sono sensibili differenze d'aumento di peso in rapporto all'indice di massa corporea (9).

Un incremento ponderale entro i limiti raccomandati dall'Institute of Medicine è collegato con un esito migliore della gravidanza (10).

Un basso incremento ponderale predispone al difetto di crescita fetale e al parto pretermine. Un eccessivo incremento ponderale comporta una macrosomia fetale ed un aumento dei tagli cesarei.

Nel diabete gestazionale con obesità è accettabile un aumento ponderale di 4-9 kg (11). **Livello I**

Negli Stati Uniti solo 38% delle donne raggiunge l'incremento ponderale raccomandato dall'Institute of Medicine (12).

A

## Fabbisogno calorico in gravidanza

Le calorie giornaliere necessarie durante la gravidanza vanno da 2.550 a 2.700 per quasi tutte le donne. Questi valori devono essere commisurati, caso per caso, all'indice di massa corporea prima della gravidanza, alla velocità d'aumento ponderale, all'età materna, all'attività fisica (10). Il National Research Council ha raccomandato un aumento di 300 calorie il giorno rispetto alla situazione pre-gravidica (13). **Livello VI**

Le donne tendono a consumare solo 85% delle calorie raccomandate (14).

Al contrario, le gravide che introducono oltre 3.350 calorie il giorno, rispetto a quelle con meno di 2.000 calorie, presentano un maggior rischio di pre-eclampsia (OR 3,6). Anche quelle che assumono più del 25% delle calorie sotto forma di zucchero, rispetto a quelle con meno dell' 8,5%, hanno un rischio di pre-eclampsia più alto (OR 2,6) (15). **Livello III**

## Consigli dietetici

A parte il fabbisogno di oligoelementi e la quantità di calorie, è necessario un equilibrio fra i vari tipi d'alimenti.

La dieta deve contenere 60 grammi di proteine. Molte gravide mangiano troppi grassi, pochi carboidrati e fibre vegetali.

Sono quindi necessari programmi educativi per spiegare le linee guida dietetiche. Ad esempio si raccomandano 3-4 porzioni di derivati del latte, 2-3 porzioni di carne, pesce o uova, 3 porzioni di frutta, 4-5 porzioni di verdura od ortaggi, 7-8 porzioni di cereali e legumi (16). **Livello I**

È importante il tipo di carboidrati nella dieta; esso è correlato alla glicemia materna, alla crescita fetale e all'aumento ponderale della gestante. Il differente indice glicemico dei carboidrati cambia la risposta della glicemia e dell'insulinemia dopo i pasti ed anche la risposta glicemica all'esercizio fisico. Nutrendosi con carboidrati ad alto indice glicemico aumenta eccessivamente la crescita feto-placentare e l'incremento ponderale, mentre con carboidrati a basso indice glicemico il peso materno resta normale ed il neonato pesa tra 25 e 50 percentili. Con una corretta composizione di carboidrati nella dieta si previene e si cura l'obesità e l'insulino-resistenza anche dopo la gravidanza (17, 18).

È importante la presenza di pesce nella dieta delle gravide. Le proteine d'origine animale presenti nella carne e nel pesce aumentano il peso del feto alla nascita perché contengono grassi mono-insaturi (19). Uno scarso consu-

mo di pesce di mare dopo 16-20 settimane di gravidanza rappresenta un fattore di rischio per il parto pretermine ed il basso peso alla nascita (20).

Gli acidi grassi poli-insaturi derivano dall'acido linoleico (n-6) e dall'acido  $\alpha$ -linolenico (n-3), entrambi a 18 atomi di carbonio, che sono i precursori rispettivamente dell'acido arachidonico (a 20 atomi di carbonio) e dell'acido docosaesaenoico (DHA, a 22 atomi di carbonio), importanti per lo sviluppo embrionale. I tessuti e gli organi in fase di sviluppo sono molto avidi del DHA derivante dalla dieta materna; esso si accumula nel sistema nervoso in via di sviluppo ed è essenziale per la funzione neuronale e visiva (21). Nella dieta delle gravide canadesi è stata riscontrata una bassa concentrazione di DHA.

In passato le donne erano avvertite di diminuire il consumo di sale per evitare la pre-eclampsia. Sono stati esaminati tre ricerche randomizzate comprendenti 603 donne. Il rischio relativo di pre-eclampsia arrivava a 1,11 (intervallo di confidenza 0,46 - 2,66) e non indicava particolari effetti del consumo di sale in gravidanza; esso quindi è lasciato alle personali preferenze (22). **Livello I**

Dopo un anno dal parto, tornano al peso normale le donne che non sono aumentate troppo in gravidanza, che hanno fatto attività fisica, che hanno cambiato le loro abitudini alimentari, che hanno allattato (23).

## Raccomandazioni

- La dieta deve essere variata: è necessario consumare tutti i giorni alimenti ricchi di ferro, di calcio e di proteine (carne, uova, legumi freschi, formaggi freschi, pesce di mare) da distribuire durante la giornata in cinque pasti, piccoli e frequenti, a distanze regolari.
- Bisogna evitare un consumo eccessivo di zucchero, dolci, cioccolata, frutta.
- Non bisogna mai saltare un pasto, anche in mancanza d'appetito; bisogna evitare il digiuno prolungato. Ultimo spuntino prima di andare a letto e prima colazione più presto possibile.
- È opportuno l'autocontrollo settimanale dell'aumento ponderale, che deve essere rapportato al peso pre-gravidico.
- È consigliabile una moderata attività fisica.
- Le donne obese prima della gravidanza devono controllare più spesso la pressione arteriosa, la glicemia, la crescita fetale ed il volume del liquido amniotico; inoltre devono aumentare poco di peso.

## Supplementazione alimentare con oligoelementi

Il fabbisogno di oligoelementi dell'organismo umano abitualmente è soddisfatto da un'adeguata alimentazione. La supplementazione vitaminica è efficace solo in alcuni individui: bambini piccoli, anziani, malnutriti, alcolisti, individui affetti da gravi malattie sistemiche. In questi pazienti può essere utile la somministrazione di vitamine anche in via profilattica.

La vitamina B1 deve essere somministrata agli alcolisti per la prevenzione dell'encefalopatia di Wernicke. La vitamina B12 è utile nei pazienti affetti da gastrite atrofica o gastrectomizzati. La vitamina D è indicata nei pazienti in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, oppure con insufficienza renale. Per prevenire un eccesso di vitamina A, in previsione di una gravidanza e nel corso di essa sarebbe preferibile non mangiare fegato (24).

## Supplementazione folati

Un'assunzione inadeguata di folati è frequente nelle donne giovani d'età compresa tra 18 e 24 anni, che hanno spesso errate abitudini alimentari e non prevedono una gravidanza entro breve tempo (25).

La linea guida dell'Accademia americana di Pediatria, per le donne senza precedenti gravidanze con difetti di chiusura del tubo neurale, si attiene alla raccomandazione dell'United States Public Health Service che consiglia a tutte le donne in età feconda, che possono diventare gravide, di consumare 400 microgrammi d'acido folico il giorno (26). **Livello I**

A causa dell'alto numero di gravidanze non programmate, l'Accademia appoggia un programma d'arricchimento degli alimenti per assicurare a tutte le donne un'introduzione giornaliera di 400 microgrammi d'acido folico. In mancanza di ciò, l'Accademia stimola le donne a consumare la stessa quantità con una dieta sana. Al momento attuale, il sistema più conveniente, economico e diretto è quello di assumere preparati multivitaminici contenenti 400 microgrammi d'acido folico.

Per la prevenzione dei difetti di chiusura del tubo neurale nelle donne con anamnesi ostetrica positiva l'Accademia consiglia invece una terapia con 4.000 microgrammi d'acido folico il giorno, iniziando un mese prima della gravidanza e continuando per tutto il primo trimestre. Queste donne non devono tentare di raggiungere i 4.000 microgrammi giornalieri ricorrendo a preparati multivitaminici, per la possibilità di ingerire livelli dannosi d'altre vitamine, ad esempio di vitamina A.

Donne ad alto rischio per questa malformazione sono quelle con parenti prossimi (ad esempio fratelli, sorelle, nipoti) che hanno avuto difetti di chiusura del tubo neurale (il rischio è circa da 0.3 a 1.0%), con diabete tipo 1 (rischio circa 1%), donne epilettiche trattate con valproato o carbamazepina (rischio circa 1%), donne con partner che ha avuto un difetto di chiusura del tubo neurale (rischio da 2 a 3%). Tutte queste donne devono programmare la gravidanza e discutere con il medico curante i vantaggi e svantaggi di aumentare la dose quotidiana peri-concezionale a 4.000 microgrammi (26).

Prima di una gravidanza e nel primo trimestre è stato quindi consigliato un consumo di folati o multivitaminici.

Vi sono ricerche randomizzate, o quasi randomizzate, che paragonano la supplementazione con multivitaminici contro placebo, folati contro placebo, multivitaminici contro folati (impiegando dosi differenti di multivitaminici o di folati), consigli dietetici pre-gravidici per aumentare il consumo di cibi ricchi di folati o arricchiti di folati contro le cure abituali.

Dall'esame della letteratura sono state individuate quattro ricerche, di qualità variabile, riguardanti 6.425 donne.

La supplementazione peri-concezionale con folati riduce l'incidenza di difetti di chiusura del tubo neurale (rischio relativo 0.28, intervallo di confidenza del 95% 0.13 – 0.58), senza aumentare gli aborti, le gravidanze ectopiche o la mortalità fetale (27). **Livello II**

È possibile un aumento delle gravidanze multiple.

La supplementazione di acido folico in gravidanza riduce il rischio d'ipertensione gestazionale (28). **Livello II**

I preparati multivitaminici, da soli, non prevengono queste malformazioni e non aumentano l'effetto preventivo dei folati se sono somministrati in associazione.

In conclusione, la supplementazione peri-concezionale con folati ha un forte effetto protettivo contro i difetti di chiusura del tubo neurale. È ancora da chiarire il beneficio o il rischio degli alimenti arricchiti con folati (29).

**Livello I**

## **Raccomandazioni**

- L'acido folico è in grado di abbassare del 70 % il rischio che il feto possa essere colpito da importanti malformazioni del sistema nervoso centrale.
- Non ci sono evidenze di effetti favorevoli o sfavorevoli della assunzione di folati sulla prognosi della gravidanza (aborto, gravidanza ectopica, morte neonatale).

- Da tener presente che la terapia deve essere cominciata tre mesi prima del concepimento e deve continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.

La fonte principale è rappresentata dagli alimenti; pertanto è consigliabile seguire una dieta contenente abbondanti quantità di cibi naturali ricchi di folati come verdure, legumi, nocciole, noci, uova, frutta, patate e cereali assunti a colazione.

## Supplementazione con ferro e folati in gravidanza

La carenza di folati può provocare anemia durante la gravidanza. In tali casi, la supplementazione dovrebbe migliorare i parametri ematologici, rispetto alla somministrazione di placebo, oppure rispetto alle gravidanze con livelli normali d'emoglobina.

Sono state esaminate 21 ricerche di qualità variabile. Rispetto al placebo o all'assenza di supplementazione, la somministrazione di folati aumenta o conserva inalterati i livelli normali di folati nel siero (odds ratio 0.18, intervallo di confidenza del 95% 0.13 – 0.24) e nei globuli rossi (odds ratio 0.18, intervallo di confidenza del 95% 0.09 – 0.38).

La somministrazione di folati riduce la percentuale di donne con basso livello d'emoglobina verso la fine della gravidanza (odds ratio 0.61, intervallo di confidenza del 95% 0.52 – 0.71) o con eritropoiesi megaloblastica (odds ratio 0.65, intervallo di confidenza del 95% 0.45 – 0.95).

Tranne una possibile riduzione dell'incidenza di difetto di crescita fetale, la somministrazione di folati non ha qualche altro reale effetto sull'esito della gravidanza.

La supplementazione con folati durante la gravidanza migliora i livelli d'emoglobina e di folati. Non è stato evidenziato se questa supplementazione ha qualche effetto, benefico o dannoso, sull'esito clinico della madre e del bambino (30). **Livello I**

L'anemia in gravidanza è un problema importante se è accompagnata da carenze nutrizionali. In tal caso, l'anemia contribuisce all'aumento della mortalità e morbosità materna e perinatale.

Si tratta di stabilire se la supplementazione abituale di ferro e folati ha un effetto sui parametri ematologici e sull'esito della gravidanza.

Sono state esaminate 20 ricerche nel Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register riguardanti l'efficacia della somministrazione di ferro per prevenire l'anemia in gravidanza (31). **Livello I**

La supplementazione con ferro innalza o mantiene il livello di ferritina nel siero sopra 10 milligrammi per litro. Ne deriva una riduzione sostanziale di gravide con emoglobina sotto 10 o 10.5 grammi nell'ultima parte della gravidanza. Tuttavia, la supplementazione non ha effetti sostanziali sull'esito materno o fetale (30). **Livello I**

Una ricerca, con il più ampio numero di gravide, riguardante il confronto tra somministrazione selettiva o abituale, ha dimostrato, nel primo caso, un aumento della probabilità di taglio cesareo e di trasfusione di sangue dopo il parto e una più bassa mortalità perinatale precoce (entro sette giorni dalla nascita).

In conclusione, la supplementazione con ferro sembra prevenire un basso livello d'emoglobina alla nascita o a sei settimane dopo il parto. Vi sono troppo scarse notizie sull'esito materno e neonatale.

### **Raccomandazioni**

La supplementazione di ferro non deve essere somministrata routinariamente a tutte le gravide. Non sembrano esserci benefici nell'assunzione, relativi all'esito della gravidanza e sulla salute fetale.

A

### **Supplementazione con vitamina A in gravidanza**

La supplementazione con vitamina A, da sola o in combinazione con altri micronutrienti, è stata raccomandata durante la gravidanza per migliorare la mortalità e morbosità materna.

In alcune regioni, come in India, è stata riscontrata una carenza moderata di vitamina A nel 14,7% delle gravide ed una carenza grave nel 4% di loro, in conformità a livelli sierici di retinolo rispettivamente inferiori a 30 e 20 microgrammi/decilitro. La carenza è la conseguenza di una cattiva nutrizione, di numerose gravidanze a breve intervallo, di una dieta povera di vitamina.

Segni clinici (ad esempio cecità notturna) si trovano solo nel 60% della popolazione carente (32).

Una carenza subclinica di vitamina A è più evidente durante il terzo trimestre di gravidanza; essa aumenta il rischio di parto pretermine (odds ratio 1.99, intervallo di confidenza del 95% 1.12 – 3.53), d'anemia con emoglobina inferiore a 9 g/dl (odds ratio 1.78, intervallo di confidenza del 95% 1.21



– 2.63), d’ipertensione indotta dalla gravidanza (odds ratio 1.26, intervallo di confidenza del 95% 0.74 – 2.14) (33).

Sono state esaminate cinque ricerche, comprendenti 23.426 donne. Queste ricerche sono eterogenee per tipo di supplementazione, durata della somministrazione, conseguenze esaminate, perciò non è stato possibile eseguire una meta analisi.

Uno studio su una vasta popolazione del Nepal ha dimostrato i possibili effetti benefici di una supplementazione di vitamina A, una volta la settimana, su tutti i casi di mortalità materna fino a quattro mesi dopo il parto (RR 0.60, intervallo di confidenza del 95% 0.37 – 0.97).

Da uno studio caso-controllo risulta che la cecità notturna, è stata ridotta, ma non eliminata.

Tre ricerche hanno esaminato l’effetto della somministrazione di vitamina A sui livelli d’emoglobina. Una ricerca in Indonesia ha dimostrato l’effetto benefico su donne anemiche (emoglobina <11.0 g/dl). Dopo supplementazione con vitamina A, la percentuale di donne non anemiche è stata di 35%, di 68% nelle donne trattate con ferro, di 97% nelle donne trattate con vitamina A più ferro, di 16% in quelle trattate con placebo. Due ricerche in Malawi non hanno confermato questi risultati positivi.

La vitamina A può avere effetti teratogeni se assunta in dosi superiori a 10.000 UI al giorno (34). **Livello III**

Il limite di assunzione giornaliera dovrebbe essere posto a 5.000 UI al dì.

In conclusione, nonostante due ricerche in Nepal e in Indonesia che indicano effetti benefici della supplementazione con vitamina A, sono necessari altri studi per stabilire se la supplementazione riduce la morbosità e la mortalità materna e con quale meccanismo d’azione (35). **Livello I**

## **Raccomandazioni**

La gravida deve essere informata che la supplementazione di vitamina A potrebbe essere teratogena e quindi non andrebbe eseguita.

C

## **Supplementazione con vitamina B6 in gravidanza**

La piridossina contribuisce allo sviluppo del sistema nervoso centrale, quindi influenza le funzioni cognitive; inoltre, previene la carie dentaria e proteggerebbe il letto vascolare placentare.

Una ricerca su 371 donne ha dimostrato l’efficacia della vitamina nella

prevenzione della carie dentaria nelle donne gravide mediante la supplementazione con capsule per via orale (odds ratio 0.33, intervallo di confidenza 0.41 – 0.95). Ciò non è sufficiente per valutare l'importanza della supplementazione durante la gravidanza (36). **Livello I**

### *Raccomandazioni*

Non esistono sufficienti dati per raccomandare la somministrazione di Vitamina B6. C

### **Supplementazione con vitamina D in gravidanza**

Una carenza di questa vitamina può avvenire per un basso contenuto nella dieta, oppure per scarsa esposizione alla luce solare, specialmente nei mesi invernali.

Una ricerca su 59 gravide, tra 27 e 32 settimane, durante l'inverno, ha dimostrato che il 34% presentava nel siero una concentrazione di 25-idrossi-vitamina D inferiore a 10 ng/ml ed il 32% aveva ipocalcemia.

Somministrando una dose singola di 80.000 U.I. di vitamina D, solo una donna, al momento del parto, aveva un livello basso di 25-idrossi-vitamina D, mentre 15 donne avevano ipocalcemia. Questa dose sembra quindi un buon compromesso tra efficacia e tollerabilità (37). **Livello III**

Due ricerche su 232 donne sono state selezionate per la loro qualità. In una, le gestanti avevano un alto incremento ponderale e un basso numero di neonati di basso peso. In un'altra ricerca, le donne presentavano feti con un basso peso alla nascita. Pertanto, non è stato possibile valutare gli effetti della supplementazione con vitamina D durante la gravidanza (38). **Livello I**

### *Raccomandazioni*

Non ci sono evidenze sufficienti per valutare il beneficio della somministrazione di Vitamina D in gravidanza. C

### **Supplementazione con vitamina K in gravidanza**

La vitamina K, somministrata prima di un parto pretermine, potrebbe prevenire le emorragie periventricolari nei neonati, migliorando la loro coagulazione. Queste emorragie possono provocare gravi anomalie dello sviluppo del sistema nervoso centrale, compresa la paralisi cerebrale.

Sono state selezionate le ricerche randomizzate o quasi randomizzate sulla somministrazione di vitamina K per via parenterale od orale, valutando la mortalità neonatale, la morbosità neurologica neonatale, la presenza d'emorragie periventricolari diagnosticate mediante un'ecografia eseguita nella prima settimana dalla nascita, lo sviluppo neurologico a lungo termine. È stata anche valutata la morbosità neonatale e gli effetti collaterali materni.

Sono state esaminate cinque ricerche, di qualità variabile, comprendenti 420 gravide. La somministrazione prenatale di vitamina K non tende a ridurre in modo significativo tutti i gradi d'emorragia periventricolare (RR 0.82, intervallo di confidenza del 95% 0.67 – 1.00), né le emorragie periventricolari gravi (grado tre e quattro) (RR 0.75, intervallo di confidenza del 95% 0.45 – 1.25), rispetto al gruppo di controllo (39).

In una ricerca, le notizie sullo sviluppo neurologico riguardavano solo un piccolo campione di bambini e non concordavano con i risultati delle altre due ricerche (39). **Livello I**

## **Raccomandazioni**

La vitamina K, somministrata alle gravide prima di un parto molto pretermine, non mostra di prevenire le emorragie periventricolari nei neonati prematuri.

A

## **Supplementazione con preparati multivitaminici in gravidanza**

La gravidanza impone all'organismo materno uno stress metabolico che aumenta con l'avanzare dell'età gestazionale. La supplementazione di vitamine dovrebbe correggere gli squilibri nutrizionali, e quindi metabolici, causati da eventuali modificazioni dei livelli vitaminici circolanti.

Sono state studiate 563 gravide scelte a caso, sane, con dieta corretta e con supplementazione vitaminica. Fra queste gravide, 132 erano al primo trimestre di gravidanza, 198 al secondo, 233 al terzo. Sono state dosate nel sangue le seguenti vitamine: tiamina, biotina, B12, B6, pantotenato, riboflavina, nicotinato, folati, vitamine A, E, C e carotenoi totali.

La supplementazione ha prodotto, durante tutti i trimestri di gravidanza, un eccesso d'alcune vitamine, rispetto alla concentrazione ematica di donne sane, non gravide, che non assumevano vitamine. Tale eccesso riguardava i folati, la biotina, il pantotenato, la riboflavina.

Al contrario, nonostante la supplementazione, è stata riscontrata un'alta percentuale d'ipovitaminemia riguardante la vitamina A, la vitamina B6, la niacina (nel primo trimestre), la tiamina, la vitamina B12 (quest'ultima più grave nel terzo trimestre).

Perciò, nonostante la supplementazione, durante la gravidanza esistono carenze multiple di vitamine anche in una popolazione come quella che frequenta gli ambulatori di un'Università statunitense (40).

### Supplementazione con zinco in gravidanza

È stato ipotizzato che bassi livelli di zinco nel siero sono collegati ad anomalie del travaglio di parto.

Sono state analizzate sette ricerche, di qualità controllata. Con la supplementazione di zinco è stato osservata, rispetto al placebo, una possibile riduzione d'induzioni del travaglio di parto, di tagli cesarei e di parti pretermine.

In conclusione, vi è un'insufficiente evidenza sull'effetto della supplementazione di zinco in gravidanza. Il possibile effetto benefico sul parto pretermine richiede successive ricerche (41). **Livello I**

### Supplementazione con calcio in gravidanza

Il fabbisogno totale extra di calcio durante la gravidanza è di circa 30 gr, ovvero una piccola parte del calcio osseo materno. L'assunzione di calcio è indicata in caso di insufficiente apporto con gli alimenti, soprattutto in donne di età inferiore a 25 anni, che ancora accumulano calcio a livello scheletrico e potrebbero andare incontro a fenomeni di demineralizzazione al termine della gravidanza. **Livello I**

Non vi è accordo circa il dosaggio giornaliero ottimale.

### Raccomandazioni

L'assunzione di calcio viene consigliata solo in caso di insufficiente apporto.

A

### Supplementazione con iodio in gravidanza

La carenza di iodio è endemica in alcune parti del mondo. L'impiego abituale di sale iodato o di olio iodato è pertanto raccomandato, assicurando il massimo beneficio se assunto in epoca preconfezionale. Il sale e l'olio iodati sono sicuri in qualunque epoca di gravidanza.

## Raccomandazioni

Somministrazione nelle zone endemiche.

A

## Attività fisica in gravidanza

Le donne gravide spesso consultano il loro ostetrico per consigli sull'attività fisica e lo sport. Il problema è diffuso perché 42% delle gravide, in diverse parti del mondo, riferisce qualche tipo d'attività fisica (42-43).

### **Livello VI**

La risposta a questi quesiti richiede una conoscenza dei meccanismi fisiologici d'adattamento alla gravidanza, del tipo di prestazione fisica e della fisiologia dello sport. Le donne devono essere informate sulle controindicazioni e sui potenziali pericoli (44). **Livello V**

In generale, gli effetti fisiologici dell'esercizio fisico sono prevalenti a livello di muscoli, articolazioni, ossa, metabolismo energetico, circolazione. Questi effetti persistono se l'attività fisica è regolare, tre-cinque volte la settimana, in modo da conservare la capacità funzionale. Uno sforzo eccessivo o errato può causare un'insufficienza organica, danni da stress e traumi. La soglia entro la quale si ricavano benefici è intorno a 40-60% del massimo consumo d'ossigeno. Un'attività fisica di moderata intensità, tre volte la settimana per 30 minuti, consiste, ad esempio, in una passeggiata a passo svelto, nel ciclismo, nel nuoto, nella ginnastica aerobica. L'esercizio aerobico comprende movimenti ritmici di grossi gruppi muscolari per un tempo complessivo d'alcune decine di minuti (45-46). **Livello VI**

Parecchi brevi periodi d'esercizi danno lo stesso beneficio di un unico lungo periodo.

In gravidanza, un esercizio fisico intenso provoca modeste variazioni dell'indice di pulsatilità delle arterie uterine, senza un effetto dannoso sull'indice di pulsatilità delle arterie ombelicali (47). **Livello IV**

Un esercizio sub-massimale non modifica la perfusione uterina in modo significativo, ma produce una lieve vasodilatazione cerebrale fetale (48).

### **Livello IV**

Un esercizio isometrico che aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca materna non modifica l'impedenza della circolazione placentare.

Nel feto, dopo 20 minuti di danza aerobica materna diminuiscono i movimenti respiratori, ma non quelli delle spalle e degli arti inferiori (49). La fre-

quenza cardiaca fetale dopo un esercizio massimale materno presenta meno accelerazioni ed una ridotta variabilità; è stata riscontrata bradicardia in un feto con difetto di crescita (50). **Livello V**

Una bradicardia fetale moderata si osserva occasionalmente se la gravida durante l'esercizio fisico è chinata o supina.

Usando la cyclette per 25 minuti, fino ad arrivare ad una frequenza cardiaca materna di 170, aumenta la frequenza cardiaca fetale media, senza sofferenza fetale. La tachicardia fetale dura 30 minuti e la ridotta variabilità 20 minuti, mentre i movimenti attivi fetali si riducono per cinque minuti dopo l'esercizio fisico; queste modificazioni potrebbero essere un segno di sofferenza fetale transitoria.

L'esercizio fisico aerobico ridurrebbe il rischio d'aborto (con cromosomi normali) (51), di rottura intempestiva delle membrane (52) e di taglio cesareo (53), ma aumenterebbe la necessità d'induzione con ossitocina, con risultati controversi sulla durata del periodo dilatante. **Livello V**

Un'attività fisica, con medio dispendio d'energia, aumenterebbe (52) o non modificherebbe il peso del feto alla nascita, mentre un'attività intensa lo ridurrebbe (54-55). I feti di peso molto basso nascono più spesso da madri che hanno fatto meno esercizio durante la gravidanza (56). **Livello V**

Nelle gravide in cattive condizioni socio-economiche e senza cure prenatali, un'attività fisica leggera ha un effetto protettivo sul rischio di parto pretermine, mentre avviene il contrario per attività quotidiane più faticose (57).

### **Livello V**

Secondo la Cochrane Review dell'anno 2002 sull'esercizio aerobico in gravidanza, sono state documentate le risposte fisiologiche del feto (specialmente l'aumento della frequenza cardiaca) per singoli e brevi periodi d'intensa attività fisica, indicando che l'esercizio fisico materno potrebbe avere un effetto benefico, oppure dannoso, sull'esito della gravidanza. (58) **Livello I**

Dall'esame di dieci ricerche su 688 donne, condotte con metodo di qualità non elevata, è risultato che cinque ricerche indicano un miglioramento della forma fisica nel gruppo di donne che hanno fatto esercizi, ma le differenze nel metodo di misura impiegato impediscono di sommare quantitativamente i risultati.

Sei ricerche indicano l'esito della gravidanza. Un aumento significativo del rischio di parto pretermine nel gruppo di gravide con esercizio fisico (rischio relativo = 2.29; intervallo fiduciario da 1.02 a 5.13) è incongruente con l'assenza d'effetto sulla media dell'età gestazionale (+0.0; da -0.4 a +0.4

settimane) e può essere stato influenzato dall'esclusione post-randomizzazione delle donne con parto pretermine.

I risultati sulla crescita fetale (peso alla nascita, lunghezza e circonferenza cranica) sono molto variabili.

Una ricerca ha trovato miglioramenti tra le donne con esercizio fisico su parecchi aspetti soggettivi d'immagine corporea, compresa la forza muscolare, il livello d'energia e la struttura fisica.

### **Raccomandazioni**

Un regolare esercizio aerobico durante la gravidanza sembra migliorare (o conservare) la forma fisica e l'immagine corporea. I dati disponibili sono insufficienti per desumere importanti rischi o benefici per la gestante o il feto.

C

### **Abolire il fumo**

Le gestanti devono essere sempre informate dei rischi specifici del fumo di tabacco in gravidanza (ad es. rischio di basso peso alla nascita o di parto pretermine).

I benefici dell'astensione dal fumo dovrebbero sempre essere enfatizzati (59-62). **Livello I**

Le donne incapaci di astenersi dal fumo durante la gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a ridurre il numero di sigarette fumate.

### **Raccomandazioni**

Le donne gravide devono essere a conoscenza dei rischi legati al fumo durante la gravidanza.

Le gravide dovrebbero essere incoraggiate a sospendere il fumo in qualunque periodo della gravidanza.

A

### **Consumare alcolici in modo moderato**

Per entrambi i futuri genitori. Dosi superiori ai due bicchieri al giorno (o alla corrispettiva dose di superalcolici) possono limitare lo sviluppo dell'intelligenza del futuro neonato e interferire negativamente sulla fertilità maschile.

Uno studio di 5000 gravidanze in USA pubblicato nel 1997 ha concluso che bere con moderazione in fase preconfezionale non aumenta il rischio di aborto, ma ha scoperto che anche bere moderatamente nelle prime dieci settimane di gravidanza aumenta il rischio di aborto di 4 volte (63-65). **Livello III**

Il UK Royal College of Obstetricians and Gynecologists nel 1997 ha identificato che un bicchiere piccolo di vino bevuto in fase preconcezionale e in gravidanza non danneggia il feto e che non è sperimentato che sopra le 15 unità a settimana possono avere effetto deleterio (66). **Livello I**

### **Raccomandazioni**

L'abuso di alcool può avere gravi effetti sul feto.

C

### **Farmaci**

Nel periodo preconcezionale, nell'ipotesi di una gravidanza iniziale, qualunque assunzione estemporanea di farmaci o l'eventuale prosecuzione di una terapia in atto, vanno attentamente valutati.

### **Lavoro e rischi**

Gli effetti di qualsiasi lavoro dipendono dallo sforzo fisico che il lavoro in sé richiede, dall'ambiente nel quale è svolto ed in alcuni casi da esposizioni a specifici agenti correlati al tipo di lavoro. Inoltre la maggior parte delle donne oltre al proprio lavoro deve occuparsi anche della casa e della famiglia.

Vari studi hanno evidenziato che non esiste una relazione tra lavoro e ritardo di crescita o basso peso alla nascita.

In fase preconcezionale bisognerebbe dare alcuni consigli anche se l'identificazione dei rischi specifici industriali è un difficile problema epidemiologico.

Non esistono al momento prove di aumento di aborto in rapporto all'emissione di radiazioni dai monitor dei personal computer e similari.

Peters ha trovato una maggiore incidenza di anencefalia e spina bifida in chi lavora con gli smalti nelle industrie di ceramica e di vetro e un aumento della mortalità perinatale nelle donne che lavorano nelle lavanderie a secco e in quelle industriali. Tomlyn ha posto l'attenzione sull'aumento del tasso di aborto per le anestesiste e per il personale femminile di sala operatoria. Vessey consiglia che le donne che desiderano una gravidanza dovrebbero evitare ambienti contaminati, anche se i sistemi di filtraggio delle sale operatorie ha ridotto i rischi.



## Raccomandazioni

Le donne lavoratrici gravide dovrebbero essere informate circa i rischi correlati al loro lavoro.

- Rischi lavorativi
  - Specifici
  - Composti chimici
  - Gas tossici
  - Radiazioni
- Vantaggi
  - Economici
  - Soddisfazione, sicurezza, autostima
- Trattamento
  - Raccogliere un'anamnesi dettagliata
  - Evitare sostanze nocive
  - Evitare il sollevamento di pesi e altri sforzi

Continuare a lavorare se la donna lo desidera e non la stanca eccessivamente.

## Viaggi durante la gravidanza

Le donne non devono modificare i loro programmi di viaggio perché sono gravide se seguono poche e semplici regole; nella maggior parte dei casi, è possibile viaggiare fino a poco prima del termine della gestazione.

La sicurezza e la scelta del mezzo di trasporto sono condizionate solo dalla presenza di particolari problemi e dalla necessità di cure specifiche (67).

Il **periodo** migliore per viaggiare è quello della fase centrale della gravidanza (da 14 a 28 settimane), dopo il periodo di malesseri mattutini del periodo iniziale. Verso la fine della gravidanza è più difficile muoversi e stare sedute per lungo tempo e vi è anche il rischio di parto pretermine. Se la gravida si sente bene, è altrettanto sicura in viaggio come a casa. Ad altitudine elevata può mancare il respiro finché non si abitua. Il viaggio dovrebbe essere breve o con opportune soste.

Per i viaggi brevi è opportuno spostarsi in **automobile**. I viaggi lunghi

stancano durante la gravidanza e non dovrebbero durare più di cinque o sei ore. Le norme di sicurezza a bordo dell'automobile non cambiano per le gravide: bisogna sempre usare le cinture di sicurezza, anche se c'è l'air bag; non bisogna escludere gli air bag a causa della gravidanza; è opportuno tenere il sedile più lontano possibile dal cruscotto (almeno 25 centimetri).

In caso d'incidente stradale, anche lieve, è opportuno mettersi in contatto con un medico per assicurarsi che tutto vada bene.

Il viaggio in **autobus** ha l'inconveniente dei corridoi stretti e spesso della mancanza di toilette.

Il **treno** ha più spazio per passeggiare ed ha la toilette. Stando in piedi è opportuno tenersi alle maniglie o ai sedili.

La gravidanza non è una controindicazione ai viaggi in **aereo** perché sono altrettanto sicuri. Gran parte delle compagnie aeree consente alle gravide di viaggiare fino all'ultimo mese. Gli aerei sono pressurizzati ed in cabina la pressione atmosferica varia tra quella al livello del mare e quella a 2.100 metri, in rapporto all'altitudine del volo. L'aria della cabina è riciclata e si rinnova da sei a dodici volte l'ora. Durante il volo, l'umidità relativa dell'aria è molto bassa (10-20%). Il contenuto d'ossigeno è sempre 21%, ma, crescendo l'altitudine, diminuisce la pressione parziale d'ossigeno negli alveoli polmonari. La pressione parziale d'ossigeno nel sangue arterioso (pO<sub>2</sub>) di un individuo sano, a livello del mare, è di circa 13 kPa ed a 2.100 metri è di 8 kPa. I sintomi d'ipossia compaiono solo sopra 3.000 metri, quando la pressione parziale d'ossigeno nel sangue arterioso scende sotto 7 kPa. La corrispondente saturazione d'ossigeno dell'emoglobina è 98% a livello del mare e 87% a 3.000 metri (68). **Livello I**

Non vi sono problemi, anche per il feto, nel passare attraverso il metal detector.

In cabina è meglio farsi assegnare un posto nella parte anteriore dell'aereo, nella fila che divide la prima classe dalla classe turistica, per poter allungare le gambe, vicino al corridoio, in modo da alzarsi più facilmente e camminare almeno una volta l'ora, per evitare il gonfiore alle gambe ed anche per andare alla toilette.

I viaggi in **nave** sono divertenti, a parte il mal di mare. Conviene farsi prescrivere per il vomito medicine innocue per la gravidanza; verificare se c'è un medico di bordo e strutture mediche moderne nei porti di scalo.

Per i viaggi **all'estero** è bene parlarne con il medico curante prima di programmarli con l'agenzia di viaggio. Assicurarsi di non dimenticare una copia

della cartella clinica. Assicurarsi se sono necessarie alcune vaccinazioni o farmaci antimalarici.

Prima di partire è bene localizzare gli ospedali più vicini ai luoghi che si visiteranno e portare dizionari delle varie lingue se i medici che troverete non conoscono la vostra. È bene informare il vostro medico curante sulle tappe del viaggio, in modo che possa eventualmente aiutarvi a risolvere i problemi anche lontano dalla vostra casa.

### ***Precauzioni***

Durante il viaggio, la gravida deve indossare abiti e scarpe comode, eventualmente calze di compressione. La dieta deve continuare ad essere bilanciata e con un adeguato contenuto di fibre per evitare la stitichezza, problema frequente in viaggio. Bisogna bere molti liquidi per prevenire le infezioni delle vie urinarie, portandosi dietro una bottiglia d'acqua o qualche succo di frutta.

La “diarrea del viaggiatore” può provocare una grave disidratazione che priva il feto di liquidi; per precauzione è bene evitare bevande e cibi non sicuri e ricorrere ad acqua minerale, the, brodo, prodotti pastorizzati. Evitare anche la frutta fresca; i vegetali, la carne, il pesce devono essere cotti.



**3**  
**Malattie genetiche**  
**Counseling**

## MALATTIE GENETICHE (69-74)

Le malattie genetiche sono causate in modo esclusivo o parziale da un difetto del patrimonio ereditario. Le alterazioni possono riguardare il numero o la struttura dei cromosomi (malattie cromosomiche), oppure la struttura e la funzione dei geni (malattie geniche comprendenti le mutazioni del DNA nucleare e mitocondriale). Altre malattie, definite multifattoriali o complesse, sono causate dall'interazione tra i geni e l'ambiente.

Per attuare, per quanto oggi possibile, una prevenzione delle patologie genetiche in epoca preconcezionale è importante:

- individuare nella coppia possibili fattori di rischio al fine di effettuare eventuali approfondimenti specialisitici da gestire in accordo con il genetista clinico e il genetista di laboratorio;
- informare la coppia sui più frequenti fattori di rischio di patologie genetiche per attuare le possibili misure preventive.

Lo strumento più efficace per la valutazione di un eventuale rischio procreativo è la consulenza genetica preconcezionale.

### Frequenza delle malattie genetiche

Lo sviluppo delle ricerche sul genoma umano e gli incredibili progressi in campo medico hanno reso ormai la genetica parte integrante di tutte le branche della medicina ed il concetto di predisposizione ereditaria alle malattie è ormai verificabile in un numero sempre più crescente di patologie.

Non esiste oggi specializzazione medica o chirurgica che non si confronti quotidianamente con le malattie genetiche, la cui frequenza rende consapevoli che non si è di fronte ad un problema coinvolgente il singolo individuo, ma l'intera società.

È ormai ampiamente superata l'idea che le malattie genetiche, nel loro insieme, siano rare e che quindi vengano osservate solo eccezionalmente nella pratica clinica. È stato infatti stimato che le patologie genetiche costituiscano un 30-40% delle cause di ricovero nelle divisioni pediatriche e siano una delle maggiori cause di mortalità infantile nelle società industrializzate. Le malattie ereditarie sono inoltre responsabili di un'alta percentuale di morbilità nella popolazione adulta, che per almeno 1/5 è colpita da patologie croniche a base genetica (Tab. 1 e 2).

<b>Tab.1 Frequenza delle patologie genetiche alla nascita</b>	
<b>Malattia</b>	<b>Prevalenza alla nascita (%)</b>
Cromosomica monogenica	0,6 - 0,9
Autosomica dominante	0,3 - 0,95
Autosomica recessiva	0,2 - 0,25
Legata all'X	0,05 - 0,2
Difetti congeniti	2 - 5
<b>TOTALE</b>	<b>3 - 7</b>

<b>Tab.2 Frequenza delle patologie genetiche in rapporto all'età</b>			
<b>Patologie</b>	<b>&lt;25 anni /1000</b>	<b>&gt;25 anni /100</b>	<b>Tutta la vita /1000</b>
Anomalie cromosomiche	1,8	2,0	3,8
Malattie monogeniche	3,6	16,4	20,0
Malattie multifattoriali	46,4	600,0	646,4

Inoltre, per quanto riguarda le anomalie cromosomiche, può essere utile riportare alcuni dati epidemiologici più in dettaglio e ricordare che queste rappresentano la patologia più frequente al concepimento e nonostante la fortissima selezione naturale in epoca prenatale (aborto spontaneo) (Tab.3) o in epoca perinatale, la loro frequenza alla nascita è elevata (tab.4).

<b>Tab. 3 Frequenze di anomalie cromosomiche negli prodotti del concepimento e nelle cellule gametiche</b>	
Concepimenti	50%
Aborti spontanei (15% grav.)	8%
Nati vivi	1%
Spermatozoi (> anomalie struttura)	11%
Ovocita (da fivet) (> anomalie numero)	24%

Negli aborti, le trisomie sono le anomalie più numerose (27%), seguite dalle poliploidie (10%), dalla monosomia dell'X (9%) e dai riarrangiamenti strutturali (2%).

Solo il 6-10% dei feti con alterazioni cromosomiche giunge a termine di gravidanza sfuggendo alla forte selezione naturale; ciò è dovuto al fatto che alcune patologie sono assolutamente incompatibili con lo sviluppo fetale e solo una minoranza permettono la sopravvivenza.

Tra i neonati circa il 43% dei nati morti con malformazioni e l'8% dei nati vivi morti in epoca perinatale presenta anomalie cromosomiche. L'85% coinvolge il numero e il 15% la struttura dei cromosomi.

<b>Tab.4 Frequenza delle anomalie cromosomiche alla nascita.</b>		
<b>Anomalie cromosomiche</b>		<b>%o</b>
<i>Numeriche</i> cromosomi autosomici		1,45
cromosomi del sesso	maschi	1,1
	femmine	0,7
<i>Strutturali</i>	anomalie bilanciate	5,2
	anomalie sbilanciate	0,6
<b>Totali</b>		<b>9,05</b>

Inoltre le anomalie cromosomiche si riscontrano frequentemente in:

- *soggetti con malformazioni o ritardo mentale;*

se si escludono i casi con un fenotipo corrispondente alle sindromi cromosomiche note, la probabilità di riscontrare un'anomalia cromosomica in un bambino con 3 o più malformazioni e ritardo mentale è circa del 6%;

- *individui sterili o infertili;*

tra le cause di sterilità o infertilità maschile e femminile, le anomalie cromosomiche svolgono un ruolo di primaria importanza, sia interferendo direttamente sulla determinazione o sulla differenziazione del sesso di una persona e quindi sulle sue capacità riproduttive, sia dando origine a gameti con anomalie cromosomiche che generano feti patologici abortiti spontaneamente. È stata dimostrata un'alta percentuale di alterazioni dei cromosomi del sesso o di riarrangiamenti strutturali di cromosomi autosomici in maschi azo o oligospermici.

Infine, come è noto, le trisomie aumentano con l'età materna avanzata.



## Valutazione del rischio procreativo

Per rischio genetico si intende la possibilità che una condizione patologica a base genetica presunta o accertata si presenti in un individuo o in una famiglia.

Per rischio di ricorrenza si intende la probabilità che una patologia presente in una famiglia si verifichi nuovamente in altri membri della stessa (es: ricorrenza di fibrosi cistica nei figli successivi di una coppia che ha avuto un bambino con la malattia).

Per rischio di occorrenza, si intende la probabilità che una patologia assente in una famiglia possa presentarsi in un individuo o nella sua discendenza (es: probabilità per una donna di 38 anni di avere un bambino affetto da Sindrome di Down).

## Calcolo del rischio procreativo

Il calcolo del rischio deve basarsi sull'accertamento della modalità di trasmissione della malattia, sulla posizione nell'albero genealogico della persona interessata e sui dati strumentali e di laboratorio che eventualmente possono modificare il rischio "a priori". Il calcolo del rischio per malattie genetiche deve essere sempre confrontato con quello della popolazione generale per la stessa patologia o per gruppi di patologie. In particolare per alcune malattie genetiche il rischio va valutato considerando l'origine e l'etnia di appartenenza dei consultandi, poichè la frequenza di queste patologie può variare a seconda della zona geografica e dell'etnia.

A

## Rischio per anomalie cromosomiche

Per ogni concepimento, la valutazione del rischio per anomalie cromosomiche deve tenere conto principalmente di due fattori che aumentano la probabilità di figlio affetto: l'età materna e l'eventuale presenza di riarrangiamenti strutturali eterozigoti nei genitori.

In particolare, il calcolo del rischio di ricorrenza di figli affetti in genitori portatori di riarrangiamenti strutturali bilanciati costituisce uno dei problemi più complessi da risolvere in consulenza genetica, data la molteplicità dei fattori che condizionano la segregazione dei cromosomi con riarrangiamenti nei gameti.

## Rischio per patologie mendeliane

Il rischio "mendeliano" può essere stimato quando per una malattia è riconosciuta una mutazione monogenica. L'accertamento diagnostico permetterà di valutarne la modalità di trasmissione e di formulare le probabilità di ricorrenza. Il rischio dovrà tener conto di alcune peculiarità legate alle singole modalità di trasmissione mendeliana, quali: la penetranza incompleta, l'espressività variabile, l'epoca di esordio, la consanguineità, l'eventuale appartenenza ad un gruppo etnico.

## Rischio per malattie non mendeliane

Nel corso degli ultimi anni sono emerse nuove conoscenze relative a malattie che, pur essendo legate ad alterazioni genetiche, non seguono le classiche leggi dell'ereditarietà mendeliana. La trasmissione di tali patologie risulta legata a fenomeni epigenetici (es. l'imprinting genomico), all'ereditarietà mitocondriale o alla trasmissione di tratti complessi a base multigenica o multifattoriale. In tutti questi casi la complessità dei meccanismi genetici non sempre permette una definizione precisa del rischio di ricorrenza.

## Rischio empirico

Il termine di *rischio empirico* viene utilizzato nella valutazione del rischio di ricorrenza di patologie che possono avere una base genetica (es: ritardo mentale "sine causa", diabete di tipo I, cardiopatie congenite) ma di cui non sono stati ancora chiariti i meccanismi molecolari.

Esso viene calcolato basandosi sull'analisi di un numero sufficientemente grande di affetti e dei loro familiari. Da tale analisi viene estrapolato il rischio che hanno le varie classi di parenti (I,II,III,...grado) di presentare la malattia se in famiglia è presente già un soggetto affetto. Questo metodo presuppone che i rischi calcolati per una certa popolazione in un certo tempo possano venire applicati ad altre popolazioni, in altri tempi e per condizioni generali diverse.

È attualmente disponibile per numerose patologie.

## COSTRUZIONE DELL'ALBERO GENEALOGICO

Disegnare un albero familiare o pedigree rappresenta il modo migliore per raccogliere le informazioni di carattere genetico. L'uso di simboli semplici permette di documentare in modo chiaro e permanente le informazioni genetiche riguardanti la famiglia in esame.

La ricostruzione inizia dalla persona attraverso la quale la famiglia è venuta in contatto con il medico (*probando o propositus o caso indice*). La sua posizione nella famiglia è solitamente indicata con una freccia. Ogni dato relativo a membri della famiglia che sia ritenuto rilevante viene accuratamente registrato. Un albero genealogico completo deve indagare almeno tre generazioni (nonni, genitori e consultandi).

Esiste una simbologia standard che viene utilizzata per la ricostruzione del pedigree.

## CONSULENZA GENETICA

*La consulenza genetica è un processo comunicativo attraverso il quale persone affette da una patologia su base genetica o i loro familiari vengono informati sulle conseguenze della malattia, sulla modalità di trasmissione e sulle opzioni disponibili per la prevenzione e la cura.*

Da questa definizione emergono i tre aspetti principali alla base della consulenza genetica: la *diagnosi*, il *calcolo del rischio* e la *comunicazione*.

La consulenza genetica comprende, infatti, problematiche mediche, biologiche e psicologiche, e processi comunicativi che coinvolgono non solo un individuo ma tutta una famiglia. La consulenza genetica è quindi un atto specialistico particolarmente complesso, non solo per la molteplicità degli aspetti e delle finalità, ma anche per le implicazioni di carattere umano. Per questo è necessario che sia svolta da professionisti specificamente preparati (specialisti in Genetica Medica) e in grado di comunicare in modo efficace.

### Diagnosi

Una diagnosi esatta è presupposto essenziale per una corretta consulenza genetica e conseguente valutazione del rischio procreativo.

Il procedimento diagnostico è molto diverso a seconda che si tratti dell'individuazione di una malattia genetica, di una conferma o di un approfondimento diagnostico.

La valutazione del caso richiede frequentemente la collaborazione di diversi specialisti.

La diagnosi può essere esclusivamente clinica, basata cioè sulla valutazione del medico e sui dati derivati da indagini strumentali, o può essere definita dal risultato di test genetici.

La valenza della diagnosi di patologia genetica è differente dalle altre che generalmente vengono effettuate in medicina, in quanto il responso riguarda non solo l'identità biologica dell'individuo ma spesso dell'intera famiglia.

Risulta talvolta impossibile giungere ad una certezza diagnostica, a causa del decesso del paziente, della mancanza di una adeguata documentazione o dell'impossibilità di un inquadramento preciso. Tuttavia, anche in questi casi, la verifica dell'iter diagnostico precede gli altri atti della consulenza e ne costituisce la premessa necessaria.

## Comunicazione

*Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la consulenza genetica è un processo di dialogo e di interazione fra il consulente ed il consultando (paziente, coppie o famiglie) finalizzato ad aiutare la persona a compiere scelte autonome e consapevoli e ad agire in conformità con le decisioni prese.*

Tale processo prevede un adeguato sostegno psicologico e una condivisione delle informazioni riguardanti le nozioni essenziali di prevenzione, prognosi e progetto esistenziale legate all'evento genetico in oggetto. Al termine della consulenza o nei giorni successivi deve essere consegnata alla famiglia una lettera che riassume le informazioni raccolte, i test rilevanti per la formulazione della diagnosi e che fornisca informazioni sulla patologia riscontrata, sulla prognosi, sul rischio di ricorrenza e sulle eventuali opzioni terapeutiche.

La consulenza genetica deve essere svolta “senza raccomandare” al consultando una particolare linea di azione o alla coppia di non avere figli in situazioni ad elevato rischio e “senza consigliare” ad un soggetto con familiarità per una malattia ad esordio tardivo, di fare o non fare il test predittivo. Sarebbe impossibile pretendere che coloro che praticano la consulenza genetica siano assolutamente non direttivi. La propria opinione verrà verosimilmente espressa dal modo in cui un consulente si rivolge al soggetto, dal modo in cui gli aspetti più lievi o più gravi di una malattia vengono presentati e dal peso che viene dato alle possibilità di un eventuale trattamento futuro.

Ciò nonostante il consulente deve cercare di mantenere la più assoluta neutralità nei confronti delle diverse opzioni e delle eventuali scelte che gli interessati decideranno di fare.

Non deve essere sottovaluto il fatto che dobbiamo sempre più frequentemente confrontarci con una società multietnica e molto spesso la nostra preparazione non è adeguata ad affrontare i quesiti posti da queste persone nel momento in cui afferiscono ai servizi sanitari. D'altra parte tra le prestazioni che più spesso vengono richieste vi sono proprio quelle ostetriche-ginecologiche e pediatriche; da dette attività derivano richieste di prestazioni per rischi riproduttivi e test genetici.

La diversità culturale, etnica e religiosa pone ulteriori problematiche al settore già complesso della consulenza genetica poiché variabili possono essere le opinioni e le conseguenti valutazioni nei confronti, ad esempio: della riproduzione, dell'aborto, del significato della diagnosi di una determinata malattia nel bilancio generale dei problemi di salute, della percezione e accettazione del rischio, del concetto di responsabilità o destino, del valore della consanguineità.

Infine non va dimenticato che spesso il *rapporto tra l'uomo e la donna*, nelle diverse culture, può essere determinante riguardo scelte quali la diagnosi prenatale o ancor più l'aborto. La nostra visione che crede profondamente nell'autonomia e nella ricerca della soluzione individuale o al massimo di coppia, non è sempre pronta a comprendere il valore dato alla famiglia allargata, alla reputazione del gruppo anche a scapito della felicità individuale. Ad esempio la sterilità maschile è un vero e proprio tabù per popolazioni che considerano la donna quale l'unica responsabile di un'efficace riproduzione.

## Consulenza preconcezionale

Sono numerosi gli ambiti nei quali viene offerta o richiesta una **consulenza di I livello** definita in questo contesto preconcezionale con l'intenzione di definire uno specifico momento della vita della coppia.

A prescindere dalle circostanze nelle quali si realizza il contatto tra la coppia di futuri genitori e il medico curante (medico di famiglia, specialista, ginecologo) o la struttura territoriale cui la coppia si è rivolta (consultorio, ambulatorio ospedaliero, etc), il momento unificatore della consulenza preconcezionale è l'identificazione delle coppie a rischio, da indirizzare alla consulenza genetica.

A

## Gli strumenti della consulenza di I livello

*L'anamnesi personale e familiare è singolarmente lo strumento più potente per individuare il rischio riproduttivo o perlomeno per individuare le coppie candidate alla consulenza genetica. Un'intervista semi-strutturata per la raccolta dell'anamnesi personale e familiare e la costruzione di un albero genealogico richiede anche solo 10-15 minuti nel corso di un primo colloquio con la coppia.*

*La costruzione dell'albero genealogico è il modo più schematico, più semplice e più rapido per registrare i legami di parentela (precedenti unioni, consanguineità), gli aspetti riguardanti la salute (cause di morte, patologie ricorrenti, poliabortività, ecc.) di un'intera famiglia. Mediante l'albero genealogico è inoltre molto semplice registrare nel tempo i cambiamenti e le novità.*

Il primo obiettivo dell'anamnesi di una consulenza preconcezionale è l'identificazione di alcune patologie che sono rilevanti per la definizione del rischio di coppia.

A questo scopo è necessario conoscere quali siano i **“segnali di allarme” nella coppia e/o nei consanguinei di I grado:**

- *consanguineità nota o sospetta:* usare particolare attenzione alla provenienza geografica da piccoli paesi isolati ed alle popolazioni con elevato indice di consanguineità (es: egiziani, mussulmani, afgani, ecc)
- *origini geografiche ed etnia* (es: regioni mediterranee, Ebrei Ashkenazi)
- *età materna uguale o superiore ai 35 anni*
- *malattie materne croniche* (diabete, insufficienza renale, epatica)
- *esposizione a teratogeni*
- *malformazioni congenite*
- *deficit sensoriali (vista ed udito)*
- *storia riproduttiva* (sterilità di lunga durata, abortività ripetuta, morte in utero o neonatale)
- *cause di morte ricorrenti nella famiglia* (es: infarti precoci)
- *persone decedute in età infantile o giovanile*
- *ritardo di crescita e ritardo mentale*
- *psicosi primarie o secondarie*
- *malattie neurologiche invalidanti e progressive*

### Suggerimenti pratici

- *Dedicare tempo sufficiente e non aver fretta di ottenere le informazioni.*
- *Porre le domande in modi diversi con parole semplici e senza termini tecnici.*

- *Porre le domande ad entrambi i partner*
- *Ricorrere ad esempi concreti per illustrare cosa si intende per normale o non normale*
- *Dimostrare interesse nella storia familiare, nei legami di parentela, negli eventi medici precedenti.*
- *Non accontentarsi mai degli eventi riferiti verbalmente che riguardano consanguinei di I grado. Soprattutto se interessano i propri figli, i genitori, i fratelli maschi del partner femminile e gli zii materni del partner femminile.*
- *Ricordarsi che se è vero che la diagnosi specifica di una patologia genetica deve essere posta dal medico genetista mediante la consulenza genetica, o da altri specialisti del settore, l'individuazione del sospetto di un difetto congenito è compito di colui che raccoglie l'anamnesi e che decide, di volta in volta, se richiedere o meno una valutazione più approfondita.*

Infine non vanno sottovalutati due eventi che spesso si dimenticano: *la possibilità di non-paternità e l'evenienza di una diagnosi sbagliata in precedenza.* Entrambe queste situazioni possono essere fonte di gravi errori nella valutazione del rischio riproduttivo e soprattutto nell'impostazione della diagnosi prenatale.

## **La coppia della popolazione generale**

Si definisce la **coppia della popolazione generale** quella in cui l'anamnesi personale e familiare accurata, estesa ai consanguinei di I e II grado, ha escluso un incremento del rischio riproduttivo rispetto a quello della popolazione generale di pari fascia di età materna. **Il rischio riproduttivo di questa coppia è pertanto del 3-5%.**

Questo valore probabilistico è il punto di partenza per impostare un programma di informazione ed educazione alla procreazione.

Generalmente esiste scarsa informazione sull'entità e sulla composizione delle diverse percentuali del rischio riproduttivo generico. Per questa scarsa consapevolezza è comprensibile lo sconcerto della coppia che affronta la nascita inaspettata di un figlio con un'anomalia, anche in assenza totale di segnali di allarme anamnestici o prenatali. Poter conoscere e discutere questa possibilità a priori, aiuterà i futuri genitori ad affrontare situazioni problematiche, sia nel corso della gravidanza sia dopo la nascita. È pertanto indicato che, in occasione della visita preconcezionale o all'inizio della gravidanza il medico affronti questo tema, indagando quali siano le conoscenze

della coppia, le aspettative riguardo la prevenzione dei difetti congeniti e il potere diagnostico delle indagini preconcezionali e prenatali.

## Rischio riproduttivo

*Il valore di probabilità indicato del 3-5% corrisponde all'incidenza, nella popolazione generale, dei difetti congeniti rilevabili alla nascita. Si tratta di anomalie visibili o che danno segno di sé nei primi giorni di vita. Questo valore sale all'8-10% se si valutano i difetti congeniti evidenziati nei primi 10 anni, età entro la quale la maggior parte delle anomalie congenite si è manifestata.*

Illustrando alla coppia il concetto di rischio riproduttivo generale è importante che vengano distinte le anomalie genetiche (alterazione del patrimonio genetico a livello cromosomico o genico) da quelle non genetiche (cause ambientali vere e proprie o multifattoriali) spiegando che le alterazioni genetiche, a loro volta, possono essere ereditarie o non ereditarie.

Negli ultimi anni, soprattutto per il diffondersi attraverso la stampa non specialistica, di informazioni divulgative sugli avanzamenti delle ricerche nel settore della genetica, si sono create delle aspettative spesso irrealistiche da parte delle coppie che programmano una gravidanza. Queste aspettative riguardano soprattutto eventuali esami genetici che possano rivelare condizioni di rischio riproduttivo specifico.

Bisogna innanzi tutto *chiarire che non esiste alcun test che possa essere definito "mappatura genetica" o analisi del patrimonio genetico intendendo con questo una valutazione a tappeto delle caratteristiche ereditarie.* Altrettanto bisogna contrastare l'idea ancora molto diffusa di test per stabilire la compatibilità genetica di due partner, concetto che non ha alcuna base scientifica.

Consideriamo separatamente una valutazione durante il periodo preconcezionale e in occasione di una gravidanza iniziale.

## Periodo preconcezionale

Il periodo preconcezionale è senza dubbio il momento ottimale per identificare le coppie a rischio da indirizzare alla consulenza genetica, per impostare nella giusta prospettiva una serie di problematiche riguardanti la preparazione fisica e psicologica alla gravidanza, ma soprattutto per facilitare l'orientamento delle scelte che dovranno essere affrontate durante la gravidanza.



Nonostante la dichiarata programmazione delle nascite, il 60% circa delle gestazioni insorge inaspettatamente. Per questo motivo è spesso difficile individuare correttamente il periodo preconcezionale e molte donne si rivolgono al ginecologo appena scoperta la gravidanza.

La consulenza preconcezionale è però un'occasione preziosissima che deve essere promossa e attivamente praticata; si basa sui seguenti punti:

- **raccolta dei dati anamnestici personali e familiari dei due partner**
- *la visita medica generale*
- *le abitudini di vita (es. fumo)*
- *le terapie farmacologiche (es. farmaci antiepilettici)*
- *gli accertamenti di laboratorio (es. stato immunitario nei confronti delle malattie infettive, eventuali test genetici di screening: talassemie).*

Molto spesso viene chiesto dalla coppia se sia utile sottoporsi all'esame citogenetico attribuendo a questa analisi il potere di individuare alterazioni genetiche o condizioni di rischio e interpretando la normalità di questo esame come assenza di rischio. In realtà detta indagine permette di evidenziare anomalie di numero e di struttura dei cromosomi e non le anomalie geniche.

È necessario definire ogni volta accuratamente il potere e gli obiettivi degli accertamenti, sapendo cosa viene rilevato o escluso, anche sulla base del potere di risoluzione.

## Identificazione dei portatori sani di malattie genetiche

L'identificazione dei portatori sani di patologie genetiche potenzialmente trasmissibili è uno degli obiettivi più chiari della consulenza preconcezionale o in caso di gravidanza iniziale. *La conoscenza del proprio stato di portatore costituisce infatti la base per condurre scelte riproduttive consapevoli con il proprio partner in vista di una gravidanza o in vista di una diagnosi prenatale.*

Vi sono due diverse situazioni:

### **1) portatori sani che hanno un rischio riproduttivo a prescindere dal partner:**

- donne con mutazioni legate alla X (es: Distrofia muscolare di Duchenne e Becker)
- individui portatori di un'alterazione cromosomica bilanciata (es: traslocazione reciproca)
- mutazioni correlate a malattie ad esordio tardivo (es: Corea di Huntington)
- individui con mutazioni dominanti con penetranza variabile o incompleta (es: distonia familiare).

**2) portatori sani il cui rischio si manifesta solo nel caso di unione con un partner anch'esso portatore:**

- mutazioni autosomiche recessive, le più frequenti globalmente intese (es: Anemia mediterranea).

Ognuna di dette situazioni può essere inserita in due contesti:

- *presenza di familiarità* (in questo caso la coppia dovrebbe essere già considerata potenzialmente a rischio),
- *assenza di familiarità*.

*Nei casi in cui esista una familiarità* vi sono le condizioni ottimali per offrire il test del portatore, qualora sia disponibile tecnicamente. Gli interessati infatti di regola chiedono il test loro stessi, conoscono gli aspetti clinici correlati alla malattia, hanno già condotto, almeno preliminarmente, un percorso di scelta sull'utilizzo dell'esito del test.

L'identificazione dei portatori di anomalie cromosomiche bilanciate avviene spesso in seguito ad alcuni eventi riproduttivi che rendono indicata l'analisi cromosomica (poliabortività, morte endo-uterina, sterilità ecc.).

Infine, per le mutazioni ad esordio tardivo esistono specifici programmi per l'offerta delle indagini agli individui a rischio.

*In assenza di familiarità* si deve parlare di testing o di screening (a seconda che l'indagine abbia come obiettivo l'individuo o un'intera popolazione). Nel primo caso l'interessato chiede il test o comunque indaga quali opportunità di test vi siano senza conoscere direttamente le specifiche condizioni cliniche.

Nel secondo caso si tratta di un programma deciso ed avviato per una scelta di politica sanitaria.

La persona, che non conosce la malattia, deve essere preventivamente informato sulle caratteristiche della malattia, sulle specificità e i limiti del test genetico, sui possibili effetti legati all'esito delle indagini.

È intuitivo che nel caso dello screening di popolazione è più difficile essere certi che i diritti individuali siano rispettati: scelta di non sapere; scelte riproduttive non razionali, conflitto con valori morali o religiosi.

*Test genetici che possono o devono essere offerti nell'ambito della consulenza preconcezionale o prenatale.*

È stato determinato che ogni individuo è portatore sano di 6-8 mutazioni delle oltre 5000 ad oggi identificate.

Ad eccezione dell'indicazione rappresentata dalla familiarità, non è possibile intuire o prevedere quali mutazioni siano presenti in un determinato

individuo. Per questo motivo, nella valutazione di quali indagini genetiche offrire è stato sempre usato il criterio della frequenza della malattia. Secondo una precisa legge matematica, infatti, la frequenza dei portatori sani di una determinata patologia è correlata alla sua incidenza nella popolazione. Le malattie genetiche più frequenti, quali la talassemia, la fibrosi cistica e l'atrofia muscolare spinale hanno una frequenza di portatori compresa tra 1/25 ed 1/50, la maggior parte delle altre mutazioni è presente in un individuo ogni 100-150. Esistono inoltre notevoli differenze di frequenza nelle diverse popolazioni.

*L'identificazione dei portatori sia prospettica che retrospettiva, ha lo scopo di individuare le coppie a rischio, cioè quelle in cui entrambi i membri siano portatori del tratto genetico oggetto del test.*

Le coppie così identificate vengono indirizzate alla consulenza genetica.



**4**

**Identificazione del  
rischio ostetrico**

## IL RISCHIO OSTETRICO

### Obiettivo

Fornire delle raccomandazioni per la gestione clinica delle gravidanze a rischio.

Le raccomandazioni riportate nelle Linee Guida sono rivolte ad assistere l'equipe che opera in campo ostetrico nella scelta del trattamento più appropriato per le differenti situazioni cliniche. È necessario, sin dalla prima visita, identificare quelle gravidanze ad “alto rischio”, per le quali è necessaria una gestione più attenta. Queste gravidanze, tuttavia, costituiscono la minoranza dei casi che pervengono allo specialista, mentre la maggioranza dei rischi ostetrici e degli eventi patologici successivi si presentano in quelle gravidanze che, allo screening iniziale o pre-concezionale, appaiono a basso rischio. La valutazione di una gravidanza, quindi, va fatta in tutte le fasi della stessa, dall'esordio al post-partum tenendo presente due concetti:

1. il 15% delle gravidanze è ad alto rischio;
2. non solo le gravidanze ad alto rischio, ma anche quelle considerate a basso rischio (85%) possono associarsi a patologie materne e neonatali.

**Definizione di rischio:** una gravidanza viene definita “ad alto rischio” quando esiste la possibilità di un esito patologico per la donna e/o il bambino con un'incidenza maggiore di quella esistente nella popolazione generale delle gestanti (75).

### Raccomandazioni

- Gli obiettivi di un programma di cura e prevenzione per le donne definite ad alto rischio sono:
  - consigliare, educare e sostenere la donna e la sua famiglia;
  - trattare i fastidi minori della gravidanza;
  - provvedere ad un programma di screening (sia clinico che di laboratorio) continuo per prevenire, diagnosticare e trattare quei problemi e fattori che possono arrecare danni alla salute della donna e/o del suo bambino (76).
- Presupposti fondamentali per seguire una gravidanza ad alto rischio sono:
  - cultura specifica;
  - esperienza specifica;
  - coscienza piena della paziente e sua adesione al programma assistenziale;

A

- ambiente sanitario adeguato per l’assistenza intensiva materno-fetale e l’assistenza intensiva neonatale;
  - sorveglianza specialistica della gravidanza per l’identificazione repentina dei fattori di rischio in modo da ridurre al minimo gli eventi sfavorevoli previsti;
  - assistenza mirata alla singola situazione con semeiotiche e terapie specifiche.
- Quasi tutti gli studi sull’assistenza prenatale hanno dimostrato che le gravidanze delle donne che non hanno effettuato alcun tipo di trattamento preventivo hanno spesso un esito peggiore (77).

L’associazione tra cura prenatale e miglioramento degli esiti gravidici è stata documentata in vari studi epidemiologici europei (78-81). **Livello I**

Il primo obiettivo, dunque è rappresentato dall’identificazione delle donne ad alto rischio. Tale identificazione viene effettuata con una accurata raccolta dell’anamnesi fisiologica, familiare, patologica remota, ostetrica remota, ginecologica; con l’esame fisico o con test eseguiti prima della gravidanza, alla prima visita o durante le visite successive.

Nella tabella I sono elencate quelle prove che permettono di identificare le donne ad alto rischio.

A

**Tabella I: Identificazione delle donne a rischio (Livello I)**

	<b>Strategie di provata efficacia nella diagnosi-prevenzione</b>	<b>Rischio identificabile</b>
1	Uso selettivo dell'ecografia	Vitalità fetale, età gestazionale, sede della placenta, presentazione fetale
2	Ecografia fetale (morfologica 20-22 sett)	Anomalie fetali
3	Biometria fetale	Alterazioni della crescita fetale
4	Procedure invasive selettive (amniocentesi, villocentesi)	Anomalie fetali
5	Ecoflussimetria fetale	Sofferenza fetale
6	Movimenti fetali	Morte fetale
7	Profilo biofisico fetale	Sofferenza fetale
8	Dosaggio plasmatici della $\alpha$ -fetoproteina	Difetti del tubo neurale, S di Down
9	Ricerca anticorpi irregolari antieritrociti (test di Coombs indiretto)	Immunizzazione materno-fetale (malattia emolitica neonatale)
10	Screening per l'intolleranza al glucosio	Diabete Gestazionale
11	Controllo regolare della Pressione Arteriosa, analisi delle urine (riscontro proteinuria)	Iperensione Gestazionale, Preeclampsia
12	Valutazione dell'altezza del fondo dell'utero nelle gravidanze ad alto rischio	Alterazione della crescita fetale
13	Urinocoltura	Infezioni urinarie asintomatiche e loro sequele
14	Screening per la sifilide e la gonorrea	Infezione materna e fetale
15	Screening per TOXO, CMV, RUBEO, HIV	Infezione neonatale



Infine identificato il rischio, nella tabella successiva sono elencati i presidi terapeutici che sempre suddivisi in strategie di provata efficacia e in quelle che necessitano di ulteriori studi, è necessario mettere in atto per migliorare l'esito della gravidanza.

<b>Tabella II: Strategie di provata efficacia (presidi terapeutici) Raccomandazione A</b>		
	<b>Strategie di provata efficacia</b>	<b>Effetti benefici</b>
1	Supplementi multivitaminici e di ac folico in donne con precedente feto affetto da DTN	Riduzione dell'incidenza dei DTN nelle gravidanze successive
2	Amniocentesi vs Villocentesi	Minor rischio di aborto per l'amniocentesi
3	Profilassi anti-D per donne Rh-neg, non immunizzate, che hanno partorito un figlio Rh-pos.	Riduzione della eventuale conseguente isoimmunizzazione
4	Trasfusione intravascolare fetale per isoimmunizzazione Rh	Riduzione della mortalità prenatale
5	Ecografia precoce (I trimestre) di routine (datazione della gravidanza)	Riduzione dell'errore nella valutazione della gravidanza post-termine
6	Terapia anti-ipertensiva in donne ipertese	Riduzione dell'ipertensione severa/preeclampsia
7	Stretto controllo metabolico nel diabete	Riduzione di: infezioni urinarie, parto pre termine, taglio cesareo, distress respiratorio, anomalie congenite, mortalità perinatale, macrosomia fetale.
8	Terapia antibiotica intrapartum per infezioni vaginali materne da streptococchi di gruppo B	Riduzione della colonizzazione e della sepsi neonatale
9	Metronidazolo dopo il I trimestre	Riduzione dell'infestazione da Trichomonas
10	Trattamenti antimicotici	Riduzione della candidosi persistente

*segue*

segue Tabella II

11	Vaccinazione antirubeolica preconcezionale	Riduzione dell'embriopatia rubeolica
12	Somministrazione endovenosa di $\beta$ -mimetici nel parto pretermine (<37 sett)	Procrastinare di 24h-48h il parto pretermine
13	Steroidi da somministrare prima di un eventuale parto pretermine (<37 sett)	Riduzione della sindrome da distress respiratorio, di emorragia periventricolari, di enterocolite necrotizzante, di morte neonatale precoce
14	Uso di antibiotici e steroidi dopo la rottura prematura delle membrane	Riduzione delle infezioni amniotiche e materne e induzione della maturità polmonare