

5
**Epidemiologia degli
eventi avversi**

EPIDEMIOLOGIA DEGLI EVENTI AVVERSI

In epidemiologia, i fattori sociodemografici sono spesso considerati indici di rischio più che fattori di rischio. Mentre i fattori di rischio si riferiscono alle variabili coinvolte nell'eziologia di una malattia, gli indici di rischio invece si riferiscono alle variabili che permettono l'identificazione dei gruppi ad alto rischio all'interno della popolazione; non sono necessariamente implicati nell'eziologia della malattia. Gli indici di rischio in quanto tali, non sono assoggettabili a misure preventive, ma semplicemente focalizzano l'attenzione su certi gruppi ad alto rischio nell'ambito della popolazione, che potrebbero potenzialmente beneficiare di maggiore cure prenatali ed intrapartum (82).

L'etnia è uno dei fattori più fortemente associati al **basso peso alla nascita** (83-84). Il basso peso alla nascita è di per se stesso strettamente correlato alla morbilità e mortalità infantile (85). Negli USA, la nascita pretermine, più che il ritardo di crescita, è considerato la più importante causa di basso peso alla nascita nelle donne nere (86). Oltre al parto pretermine, si è anche ipotizzato che i neonati designati come bianchi o neri differiscano nel tipo di crescita intrauterina (87). A termine, per esempio, i bambini neri sono in media più piccoli dei bambini bianchi (88). Inoltre la durata media della gravidanza nelle donne nere è lievemente più breve che nelle donne bianche. **Livello V**

La prevalenza dell'**iposviluppo fetale** riportata dalla letteratura internazionale varia tra il 3 e il 7% (89-90) di mortalità e morbilità perinatale. La mortalità dei feti IUGR è da 5 a 10 volte più elevata rispetto ai feti normosviluppati (91); le condizioni patologiche più frequentemente associate al neonato IUGR sono rappresentate da asfissia, ipoglicemia, ipocalcemia, policitemia, aspirazione di meconio, persistenza della circolazione fetale. E' stato inoltre riportato uno sviluppo neurocomportamentale di grado lievemente inferiore alla norma nei neonati IUGR, particolarmente quando questi sono anche nati prima del termine (92-93). Inoltre, la prevalenza degli handicap neurologici maggiori nei neonati IUGR pretermine è significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (94). **Livello IV**

Molte malattie che si riscontrano durante la gravidanza hanno una distribuzione sia etnica che geografica. I rischi includono:

- **disordini genetici:** le emoglobinopatie ereditarie, come l'anemia falciforme (con un'alta prevalenza tra le coppie di discendenti africani) e l' α - e la β -talassemia (che ricorrono con frequenza tra le donne del Mediterraneo),

disordini X-linked, come il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (Mediterraneo, neri Americani) e malattia di Tay-Sachs (con un'alta frequenza genetica negli Ebrei Askenaziti), disordini genetici derivati da consanguineità.

- **infezioni virali:** compresi l'HTLV-1 (Human T-cell leucemia virus type I) (con elevata prevalenza in Giamaica e Giappone), l'HIV 1 e 2 (Caraibi e paesi africani), il CMV e gli herpesvirus (95);

- il **LES** e le altre malattie autoimmuni meno definite (connettivite mista) ricorrono, nel nostro Paese, più frequentemente che in passato (96).

- Correlato all'età più avanzata in cui inizia la vita riproduttiva femminile è stato riscontrato l'incremento dell'incidenza dei **fibromi uterini**.

L'incidenza di **aborto spontaneo** oscilla tra il 15 ed il 20% di tutte le gravidanze clinicamente diagnosticate.

Negli aborti ricorrenti la causa è diagnosticabile nel 50-70% dei casi (97). È stato stimato che la frequenza di anomalie del cariotipo negli aborti spontanei varia tra il 2 ed il 64% (82). Le anomalie del cariotipo includono trisomie autosomiche (45%), monosomiche 45X0 (20-30%), triploide (15-20%) e tetraploide (5%). La donna che ha già avuto un aborto spontaneo presenta non meno del 16% di probabilità di abortire di nuovo e questo rischio sale al 25, 40, 54% rispettivamente dopo 2,3,4 aborti; questa percentuale si riduce al 30% se i tre aborti si sono verificati dopo un nato vivo (98-100). **Livello V**

I **disordini ipertensivi** della gravidanza complicano circa il 7-10 % di tutte le gravidanze (101). L'ipertensione gestazionale, che comprende la preeclampsia - eclampsia, è responsabile del 70% dei casi, mentre l'ipertensione cronica rappresenta il 30 % dei disordini ipertensivi della gravidanza (102). Nel mondo la preeclampsia complica il 3-14% delle gravidanze. La preeclampsia è più frequente nelle giovani primigravide (5%); l'incidenza in una seconda gravidanza è inferiore all'1% nelle donne normotese nella precedente gravidanza, del 5-7% nelle donne che hanno sviluppato una preeclampsia nella precedente gravidanza, e diventa del 60-80% nelle donne a cui è stata diagnosticata una preeclampsia severa nella precedente gravidanza (103). L'epidemiologia della preeclampsia suggerisce che fattori genetici possano essere implicati nella sua patogenesi, vista anche la maggiore frequenza nell'ambito della stessa famiglia con una influenza genica sia materna che paterna (104-108).

La preeclampsia è associata ad una riduzione del peso fetale di circa il 5%;

nella preeclampsia severa e nella sindrome HELLP si raggiunge un 12% di riduzione del peso fetale, sino al 23% che si riscontra nei casi di preeclampsia ad esordio precoce. Alcuni autori hanno dimostrato che il rischio di avere uno “small for gestational age baby” è quattro volte più alto nelle donne con preeclampsia rispetto ai controlli. Le donne infine con preeclampsia ricorrente sono particolarmente ad alto rischio (29). In Italia la prevalenza delle gravidanze complicate da ipertensione è di circa il 3%, di cui circa l'1% è costituito da preeclampsia. Tale valore è di gran lunga inferiore a quello riscontrato nelle popolazioni anglosassoni in cui raggiunge il 7-10%, di cui la preeclampsia costituisce il 3,5 % (109). **Livello IV**

La **placenta previa** è quella condizione in cui la placenta risulta inserita parzialmente o totalmente sul segmento uterino inferiore. L'eziologia è sconosciuta ma possono essere identificati vari fattori. Questi includono l'età, la parità ed un pregresso taglio cesareo (110-111). Un solo TC aumenta il rischio dello 0.65%, tre del 2,2% e quattro o più del 10%. Altri fattori predisponenti sono il fumo di sigaretta ed un pregresso parto complicato da placenta previa; il rischio di recidiva è del 4-8% in donne dopo un primo episodio di placenta previa (112-113).

I rischi fetali legati al riscontro di placenta previa sono:

- parto pretermine con una mortalità perinatale che è scesa da 126 per 1000 a 42-81 per 1000 negli ultimi anni, grazie a cure conservative e cure neonatali migliorate (114);
- ritardo di crescita intrauterino in più del 16% dei casi; l'incidenza è più alta nelle pazienti con episodi multipli di emorragie antepartum;
- malformazioni congenite con un'incidenza doppia di quelle severe. Le più comuni sono quelle del SNC, dell'apparato cardiocircolatorio, dell'apparato respiratorio e gastrointestinale;
- altri rischi fetali riguardano complicazioni del cordone ombelicale, come il prolasso e la compressione, presentazioni anomale, anemia fetale ed improvvisa morte intrauterina (da rottura dei vasi o per grave shock ipovolemico materno (115).

L'emorragia materna post-partum resta un fattore rilevante di mortalità materna.

La migliore conoscenza dell'evento, l'impiego dei trattamenti conservativi medici, infusionali e trasfusionali, e la chirurgia possibilmente non demolitivi, hanno ridotto l'incidenza della mortalità. Di particolare rilevanza, l'incremento della placenta accreta in paziente già cesarizzata, come causa specifica e prevedibile di rischio emorragico intrapartum. **Livello V**

L'incidenza del **distacco intempestivo di placenta** varia dallo 0,49% all'1,8%, tale ampia variabilità potrebbe essere legata alla non corretta diagnosi (39). Il distacco è occulto nel 20-35% dei casi, evidente nel restante 65-80%. Il distacco occulto è chiaramente quello più pericoloso e con complicanze più severe. Il distacco più severo (utero tetanico, addome a tavola, shock materno e morte fetale) riguarda lo 0,2 % delle gravidanze (82). Il rischio di recidiva in gravidanze successive va dall'8,3% al 16,3% (116) e si verifica più frequentemente nelle donne di età avanzata, è ricondotto alla parità ed è indipendente dall'età. La mortalità materna per distacco di placenta è di circa 1%. Tale mortalità è scesa dall'8% nel 1919 all'1% appunto del 1995 in Gran Bretagna (117). Dopo un unico episodio di distacco di placenta, la frequenza che ciò si ripresenti in una successiva gravidanza è dell'8-17%, ma tale percentuale sale al 25% se gli episodi sono stati due. La mortalità perinatale varia dal 4,4% al 67,3% e dipende dalle strutture (118). In presenza di complicanze quali l'ipertensione, la percentuale di mortalità perinatale si triplica (119). **Livello IV**

Circa lo 0,2-0,4 % di tutte le gravidanze occorre in donne affette da **diabete insulino-dipendente**. Nel 2-4% di tutte le gravidanze è possibile diagnosticare il **Diabete Gestazionale**. L'incidenza di malformazioni maggiori negli studi condotti nel mondo in figli da madre affetta da diabete di tipo I vari dal 5 al 10%.

La prevalenza dei **Difetti del Tubo Neurale (DTN)** varia molto a seconda dell'area geografica, della razza e di alcune condizioni materne. La prevalenza tra la razza caucasica americana è di 1-2 per 1000 ma varia di quattro volte da regione a bassa prevalenza a quelle ad alta prevalenza (120). In generale, la prevalenza tende a diminuire da Nord a Sud e da Est ad Ovest (121). Una storia familiare positiva incrementa il rischio.

In un paese con una prevalenza di nati dell'1-2 per 1000 il rischio è di 1-3% per una coppia con un precedente bambino affetto, questo rischio cresce fino a 16% nel caso di due bambini precedentemente affetti (122). Una prevalenza più alta della malattia nella popolazione aumenta di conseguenza il rischio di ricorrenza. **Livello V**

Si stima che la **PROM** si verifichi nel 10% delle gravidanze, la pPROM, rottura prematura delle membrane prima della 37a settimana, si verifica nel 2% delle gravidanze. Tali dati statistici si riferiscono alla popolazione ostetrica generale.

L'incidenza delle pPROM registrate in un particolare ospedale potrà essere determinata invece dal livello di cura prenatale offerto o dall'eventualità che quel particolare ospedale accetti trasferimenti, in tal caso l'incidenza media di pPROM si può attestare intorno al 5% delle gravide che partoriscono nella struttura in oggetto (123). L'incidenza del parto pretermine oscilla tra il 6 ed il 10% a seconda delle statistiche.

I dati percentuali riportati in tabella I sono il frutto di una valutazione complessiva di dati internazionali; d'altra parte non esistono dati italiani vasti e certi. Peraltro si possono fare alcune considerazioni. Per quanto riguarda l'iposviluppo occorre tener conto della definizione in relazione al percentile: la classificazione più rigorosa è quella che considera il 5° centile come cut-off.; quella che tiene conto dei problemi clinici ostetrici pone il 10° centile come limite.

Con l'ottica della situazione italiana è importante sottolineare che la prevalenza della preeclampsia in Italia non supera l'1% delle gravidanze, mentre per le ipertensioni (croniche e gestazionali) non abbiamo dati nazionali certi.

Gli altri dati percentuali sono internazionalmente accettati e validi anche per la nostra popolazione.

| Tabella I | |
|-----------------------------|----------|
| PATOLOGIA | |
| IUGR | 3-7% |
| ABORTO SPONTANEO | 15-20% |
| DISORDINI IPERTENSIVI | 7-10% |
| DISTACCO DI PLACENTA | 0.4-1.8% |
| DIFETTI TUBO NEURALE | 1-2 ‰ |
| DIABETE GESTAZIONALE | 2-4% |
| DIABETE INSULINO DIPENDENTE | 0.2-0.4% |
| PARTO PRETERMINE | 2% |

MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA A RISCHIO

Gli esami da eseguire di routine in gravidanza devono essere motivati dalla frequenza della patologia per la quale vanno chiesti e devono fornire un

panorama completo di quanto l'andamento della gravidanza rispetti la fisiologia. Solo la deviazione dalla patologia deve imporre l'approfondimento diagnostico con il ricorso ad indagini mirate più particolari.

Raccomandazioni

Nella tabella II sono elencati gli esami da eseguire in gravidanza.

Tabella II

Alla prima visita prenatale:

- * Gruppo sanguigno e Rh
Anticorpi antieritrocitari irregolari
- * Emocromo completo con piastrine
- * Elettroforesi dell'emoglobina
Sideremia
- * Esame urine con sedimento
- * Glucosio plasmatico
Bilirubina sierica totale
- * AST e ALT
Elettroforesi proteica
Proteine totali e albumina sierica
Tempo di protrombina e tempo parziale di tromboplastina
Fibrinogeno
Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici
- * VDRL-TPHA
- * IgG e IgM per rosolia, citomgalovirus, varicella, toxoplasmosi
- * Markers per epatite B
Elettrocardiogramma e visita cardiologica
Controllo pressione arteriosa ogni 15 giorni
Ecografia ostetrica
Da proporre: Tritest (α -fetoproteina, β -HCG, estriolo libero sierici),
Duo-test (β -HCG, PAPP-A), valutazione NT (Traslucenza Nucale)
Previo consenso informato: Test per HIV

A

Visite successive:

Controllo pressione arteriosa ogni 15 giorni
 Esame urine con sedimento ogni 15 giorni
 Emocromo completo con piastrine (eventualmente anche PCR se presente leucocitosi neutrofila)
 Anticorpi antieritrocitari irregolari
 Bilirubina sierica totale
 AST e ALT
 Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici dopo la 24a settimana
 Elettroforesi proteica
 IgG e IgM delle malattie infettive già citate per cui non c'è protezione
 * Ecografia ostetrica alla 20 a e alla 32a settimana
 Test con 50gr di glucosio tra la 24a -28 a sett, come sceening per DG
 Curva glicemica da carico con 100 gr di glucosio tra la 24a -28a sett.**

Inizio 9° mese

Controllo pressione arteriosa settimanale
 * Emocromo completo con piastrine
 * Esame urine con sedimento ogni 15 giorni
 Bilirubina sierica totale
 AST e ALT
 Azoto ureico, creatinina, acido urico sierici dopo la 24a settimana
 Elettroforesi proteica
 Pseudocolinesterasi
 Coprocultura per salmonella
 Colture vaginali per Streptococco β -emolitico di gruppo B***
 * HbsAg se non protetta
 Elettrocardiogramma e visita cardiologica

* assegnati dal SSN.

** secondo le ultime Linee Guida ACOG per lo screening del Diabete Gestazionale.

*** LG Royal College e Task Force US non raccomandano esecuzione dei tamponi di routine in quanto non esistono livelli di evidenza sull'efficacia clinica e ne danno una raccomandazione C.

6

**Obiettivi e metodologie
di sorveglianza
delle gravidanze
a basso rischio**

OBIETTIVI E METODOLOGIE DI SORVEGLIANZA DELLE GRAVIDANZE A BASSO RISCHIO

La gravidanza ed il parto pur essendo eventi fisiologici possono complicarsi in modo non sempre prevedibile e con conseguenze gravi per la donna, il feto ed il neonato. Per questo motivo si è scelto di adottare il termine di “gravidanza a basso rischio” anziché quello di “gravidanza fisiologica”. Sempre per questo motivo, e con l’obiettivo di assicurare la migliore assistenza alla donna gravida ed al feto, si consiglia un comportamento di sorveglianza medica, laboratoristica e strumentale rivolta alla prevenzione e/o diagnosi precoce delle patologie di più frequente comparsa.

La consapevolezza che l’applicazione indiscriminata di strategie di controllo, sia per le gravidanze a basso rischio che per quelle ad alto rischio, non faccia fare prevenzione per tutta la morbilità e la mortalità perinatale, porta a suggerire la proposta di individuare strategie per singoli rischi.

Il controllo e la prima applicazione dei tests di sorveglianza ovviamente devono essere individualizzati e devono riflettere i rischi associati ad ogni gravidanza. Va ribadito in questa fase che molte delle patologie citate come fonte di asfissia feto/neonatale devono avere la loro diagnostica e sorveglianza prima di tale periodo. Dall’osservazione e dall’applicazione dei tests di sorveglianza potremo notare la diminuzione dei fattori di rischio o l’incremento di essi e quindi le procedure da adottare relativamente alle nuove situazioni cambieranno.

Spesso programmi di assistenza prenatale sia in termini di visita clinica che di assistenza tecnologica o laboratoristica sono stati applicati senza un adeguato presupposto scientifico. Alla mancanza di un adeguato supporto scientifico si associano cambiamenti nella popolazione che valutano diversamente le modalità di assistenza ed il valore degli screening. Negli ultimi anni la letteratura sembra orientarsi alla ricerca di quei singoli elementi che possono avere realmente un impatto positivo sugli esiti più che alla quantità delle prestazioni. In particolare possiamo sottolineare il diverso atteggiamento culturale degli operatori e della popolazione italiana rispetto ad altre popolazioni anche europee. Ciò condiziona la applicazione acritica dei protocolli e dei risultati della letteratura quando applicati alla popolazione italiana. Un ulteriore elemento è rappresentato anche in Italia dall’inserimento delle ostetriche nei programmi di assistenza prenatale soprattutto nei casi in cui la gravidanza si presenta a basso rischio.

Numero di visite

Non esistono presupposti scientifici a sostegno di un numero ideale di visite in gravidanza. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'applicazione di un programma assistenziale prenatale migliora gli esiti gravidici e ciò in correlazione col numero delle visite e con l'epoca di gravidanza in cui inizia la assistenza. Dalla analisi di 10 studi su 60.000 donne effettuata dal *Cochrane data base* (124) **Livello I**, l'unico risultato ottenuto è la certezza che una riduzione da 13-14 visite a 5-8 visite nel corso della gravidanza non è associata ad alcun aumento degli esiti negativi. Di questi studi randomizzati 7 sono relativi al numero delle visite (4 nel mondo occidentale e 3 nei paesi in via di sviluppo) e 3 sull'impatto del tipo di operatore di cui uno con valutazioni economiche (125). **Livello II**

Due studi – (126) **Livello II** e (127) **Livello I** – hanno definito la riduzione da 6 a 4 e da 8 a 4 rispettivamente il numero delle visite in paesi in via di sviluppo, gli altri con una variazione inferiore o meno definita. In totale non si è rilevata alcuna differenza rispetto al peso neonatale (OR 1.04; 95% CI: 0.93-1.17), per la pre-eclampsia (OR: 0.91; 95% CI: 0.66-1.26), le emorragie antepartali (OR: 1.25; 95% CI: 0.83-1.88), il ricorso al taglio cesareo (OR: 0.98; 95% CI: 0.86-1.11), l'anemia grave postpartum (OR: 1.01), il parto pretermine (OR: 1.05; 95% CI: 0.93-1.19), il ricovero in terapia intensiva neonatale (OR: 0.96; 95% CI: 0.75-1.23) e le infezioni urinarie (OR 0.93; 95% CI: 0.79-1.10) (128) **Livello III**, (129) **Livello II**, (126) **Livello II**, (127) **Livello I**. È interessante sottolineare che il tasso di riconoscimento dei casi di pre-eclampsia è consistentemente più basso nelle donne che hanno subito un minor numero di visite. Questo dato, che può riflettere un difetto di diagnosi conseguente al ridotto numero di controlli, non comporta tuttavia differenze negli esiti finali delle gravidanze fra i due gruppi.

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra le donne seguite da ostetriche o general practitioners e da ostetrici-ginecologi. Si è osservato un trend a segnalare una diminuzione della mortalità perinatale, parti pretermine ed emorragie pre-partum ed inspiegabilmente una minor incidenza di ipertensione e pre-eclampsia nel primo gruppo anche se vi è un aumento nel non riconoscimento delle malposizioni (130). **Livello II**

Soddisfazione della donna

Anche se esistono alcuni dubbi sulla validità statistica, nei paesi industrializzati le donne sembrano meno soddisfatte se vengono ridotti il numero delle

visite ed il tempo dedicato ad esse. La percezione della donna di una migliore assistenza si è manifestata nei confronti dell'intervento della ostetrica o del medico di famiglia (cultura anglosassone) senza nessuna differenza in termini di qualità degli esiti. Solo nello studio di Villar (2001) la soddisfazione si esprimeva egualmente nei due gruppi (68,5% contro 64,5%) (124). **Livello I**

Costi

Un effetto positivo è costituito dalla diminuzione dei costi per la donna e per lo stato (131). **Livello I**

Henderson, analizzando i dati di Sikorski, solo in relazione al costo per lo Stato ha riscontrato una diminuzione dei costi (da sterline 251 a 225) per quanto riguardava le visite in gravidanza, ma contemporaneamente ha riscontrato un aumento dei costi in quanto si realizzava un maggior ricorso ed una più prolungata degenza (da 3,2% a 3,5% anche se non statisticamente significativa) al ricovero dei neonati in unità intensiva con un aumento da sterline 126 a 181. (132) **Livello II** - (129) **Livello I**

Anche per la donna il costo è ridotto e non risulta che avrebbero difficoltà a spendere nello stesso modo sia per essere assistite dallo specialista che dalla ostetrica o general practitioner (133, 134). **Livello II**

Conclusione

In conclusione, nelle nazioni industrializzate una modesta riduzione nel numero delle visite in gravidanza (non al di sotto di quattro visite) non comporta un detrimento alla salute materno-feto-neonatale, ci si deve attendere una modesto disappunto da parte delle donne che si sentirebbero meno assistite. Questa modalità di assistenza potrebbe essere anche effettuata da parte delle ostetriche.

Raccomandazioni

Effettuare da 5 a 8 visite durante la gravidanza.

A

Esami di laboratorio

GLICEMIA

Il diabete gestazionale è definibile come intolleranza ai carboidrati con insorgenza o diagnosi in gravidanza. Non è ancora ben definito l'impatto del

DG sulla mortalità perinatale. Dati fino al 1980 segnalavano una maggior mortalità perinatale non confermati da dati più recenti.

Sicuramente mediante diagnosi e terapia viene ridotta l'incidenza di macrosomia e quindi delle sue complicanze quali la distocia di spalla (135).

Livello I. Anche se si verifica un aumento nel numero dei tagli cesarei (136).

Livello III

– in Canada l'84% dei medici effettua lo screening universale (137); **Livello VI**

– in U.S.A. il 94-97% (138); **Livello VI**

– in GB solo il 17% mentre il 72% lo effettua in presenza di fattori di rischio (139). **Livello VII.**

Fattori di rischio

1. Storia precedente di diabete gestazionale
2. Storia familiare di diabete soprattutto nel ramo femminile
3. Precedente parto di neonato macrosoma (>4000 g)
4. Morti endouterine inspiegate nell'anamnesi
5. Ipoglicemia o ipocalcemie nei neonati precedenti
6. Età materna avanzata
7. Obesità
8. Glicosuria ripetuta in gravidanza
9. Polidramnios

Modalità di screening

Molto diversificati sono i metodi di screening proposti:

1. 75g a digiuno con glicemia basale e dopo 1 ora;
2. glicemie effettuate random o a digiuno;

Questi test non hanno dato buona prova di reproducibilità. Il secondo ha una migliore compliance in quanto non richiede l'assunzione di glucosio.

3. 50 g a digiuno in 150 ml di acqua con valutazione della glicemia basale e dopo 1 ora (GCT=glucose challenge test) raccomandato dalla ACOG e SOGC
4. È stata proposta in alternativa la valutazione della glicemia dopo due ore dal pasto. Questa valutazione è sicuramente più adeguata come screening, ma la sua validità non è stata dimostrata.

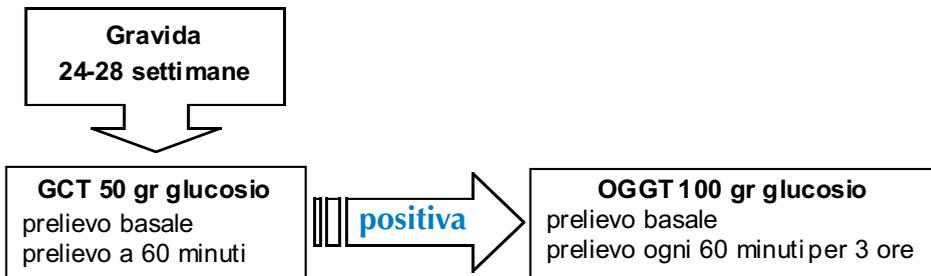
L'American Diabetes Association raccomanda di effettuare uno screening solo sulle donne a rischio eliminando quindi gravide con età inferiore ai 25 anni, normopeso, non appartenenti a gruppi etnici a rischio, anamnesi fami-

liare negativa, precedenti gravidanze senza complicazioni. L'ACOG nel "Practice Bulletin" del 2001, osserva che le gravide a basso rischio rappresentano solo una piccola percentuale, quindi raccomanda per praticità di effettuare uno screening universale con mini test da carico (141). **Livello I** Tale raccomandazione viene condivisa anche dalla U.S. Preventive Services Task Force e dalla Canadian Diabetes Association che raccomandano lo screening universale del Diabete Gestazionale mediante il test con 50 g di glucosio e la determinazione della glicemia dopo 60 minuti tra la 24a e la 28a settimana di gravidanza (142, 143). **Livello I** La U.S. Task Force riporta anche due diversi valori di cut off per l'interpretazione del GCT:

- Un valore di 130mg/dL identifica più del 90% di tutte le donne che risultano positive poi alla curva da carico;
- Un valore di 140mg/dL identifica l'80% di donne con OGTT alterata ma riduce il numero di falsi positivi.

L'approccio ottimale per un corretto screening per il diabete gestazionale rimane comunque ancora controverso.

SCREENING PER DIABETE GESTAZIONALE



Raccomandazioni

- Effettuare il CGT a tutte le donne a 24-28 settimane.
- Valutazione della glicemia dopo due ore dal pasto.

A
C

URINOCOLTURA

La batteriuria asintomatica è frequente nella donna gravida, ma sono ancora pochi i dati a sostegno del suo nocimento alla gravidanza. È stato dimostrato che l'individuazione e la terapia della batteriuria asintomatica ottengono una riduzione della comparsa di pielonefrite, parti pretermine e bambini di basso peso.

La **pielonefrite** viene ridotta dal 20-30% al 2-4% (145) **Livello V**, (146) **Livello III**, (147) **Livello III**. L'1.0% circa delle donne con urinocultura negativa all'inizio di gravidanza sviluppa una pielonefrite, lo screening permette di prevenirla il 50-80% (144). **Livello I**

In merito ai rischi della gravidanza relativi alla presenza di batteriuria asintomatica importante appare la metanalisi di Romero et al., effettuata su 8 trials clinici. Il trattamento della batteriuria riduceva la nascita di bambini di basso peso (RR 0.56, 95% CI 0.43-0.73) forse, più per una riduzione della carica batterica nella cervice ed in vagina con riduzione quindi della corionamnionite, che per la cura della batteriuria stessa (148,149). **Livello I**

Raccomandazioni

L'identificazione ed il trattamento della batteriuria asintomatica comporta una drastica riduzione della pielonefrite in gravidanza (10 x), nonché il parto prematuro ed il basso peso neonatale. Una sola urinocultura a 12-16 settimane è sufficiente ad identificare l'80% delle batteriurie asintomatiche.

A

TAMPONI VAGINALI E/O RETTALI

Vaginosi batterica

Dati epidemiologici ed alcuni trial relativi al trattamento hanno ipotizzato che uno screening ed un'eventuale terapia contro le vaginosi batteriche ridurrebbe il rischio di parto pretermine (150-151) **Livello II-III**, (153). **Livello II**

Nel 1998, il CDC conclude che uno screening per le Vaginosi Batteriche andrebbe effettuato nella prima parte del secondo trimestre in pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine. Una Cochrane review del 1998 conclude che le evidenze non sono suggestive per uno screening universale sulle gravide, mentre risulta valido nelle donne con storia di pregresso parto pretermine (153). **Livello I**

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) conferma che non esistono attualmente evidenze sull'utilizzo oppure no di uno screening per le vaginosi batteriche nelle gravide a rischio (154). **Livello I**

Raccomandazioni

- Effettuare lo screening nelle donne a rischio di parto pretermine.
- Trattare le donne positive per vaginosi.

B

Prevenzione delle infezioni neonatali ad insorgenza rapida dello Streptococco gruppo beta

La colonizzazione vagino-rettale da Streptococco agalactiae (Streptococco beta emolitico di gruppo B) (SBEB) riguarda circa il 15% delle donne gravide in Italia. Esso è stato causa significativa di morbilità e mortalità infantile. Nella donna gravida può provocare batteriuria asintomatica, infezione delle vie urinarie, amnioniti. L'infezione intrapartale del neonato può essere causa di infezione ad insorgenza rapida (early-onset disease) che può implicare una mortalità neonatale anche del 50%.

I fattori di rischio ostetrico riconosciuti come causa di infezione neonatale in caso di colonizzazione vaginale da parte dello SBEB sono:

- parto prematuro
- rottura delle membrane ≥ 18 ore
- febbre in travaglio (155) **Livello V**, (156) **Livello II**, (157) **Livello III**, (158) **Livello I**. Non sono state effettuate randomizzazioni su larga scala (159-160). **Livello III**

Le possibili strategie sono riportate nel capitolo relativo alle malattie infettive in gravidanza.

Raccomandazioni

- Tutte le donne dovrebbero effettuare un tampone vaginale e/o rettale alla ricerca dello SBEB a 36 settimane di gravidanza.
- Tutte le donne risultate positive allo SBEB devono essere sottoposte a terapia antibiotica mirata in travaglio.

A

Infezioni da Streptococco non β

Attualmente non vi sono dati sufficienti ad indicare un chiaro comportamento da tenere nei confronti delle colonizzazioni materne da Streptococchi non- β , ciononostante è consigliabile segnalare la presenza di ogni Streptococco beta emolitico.

B

PRESSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa è presente nel 5-7% di tutte le gravidanze (161) **Livello I** e rappresenta una delle complicazioni più frequenti della gravidanza. Essa rappresenta una delle cause più importanti di morbilità e mortalità materna e fetale.

La International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) consiglia (162-163) **Livello I:**

• **Misurare la pressione arteriosa in modo corretto:**

- a. Gravida in posizione seduta a riposo da almeno 2-3 minuti con braccio appoggiato su un piano all'altezza del cuore;
- b. Uso di bracciale di taglia adeguata (standard se circonferenza brachiale <33 cm, coprire almeno l'80% del braccio in altri casi);
- c. Insufflare il bracciale palpando il polso radiale fino a 20 mmHg oltre la scomparsa del polso;
- d. Sgonfiare lentamente;
- e. Dovrebbe essere usato un manometro a mercurio regolarmente tarato, è prematuro esprimere alcuna raccomandazione sull'uso di dispositivi automatici;
- f. La Pressione Sistolica corrisponde al primo di due consecutivi toni percepiti durante la discesa;
- g. La Pressione Diastolica corrisponde al 5° tono di Korotkoff (scomparsa del suono) o in sua assenza al 4° (cambio di tono);
- h. La prima volta misurare la PA su entrambe le braccia, se simile continuare i controlli sul braccio destro, se dissimile approfondire le indagini.

• **Ricercare la presenza di proteinuria**

- a. La singola analisi deve essere considerata solo come guida poiché gravata da numerosi falsi positivi e negativi. Il Combur test 1+ (30 mg/dl) è spesso associato a proteinuria ≥ 300 mg/die;
- b. La proteinuria è patologica se ≥ 300 mg/die nella raccolta delle urine nelle 24 ore;
- c. Il rapporto proteinuria/creatinina ≥ 30 mg è comparabile al punto b.

TECNICHE PER I TESTS DI SORVEGLIANZA FETALE

In tutte le specie animali la frequenza cardiaca, l'attività e il tono muscolare sono correlati con l'ipossiemia e l'equilibrio acido-base (164-167).

Livello III

Le tecniche di sorveglianza possono essere riassunte in quattro categorie e possono essere usate contemporaneamente o alcune di esse in alternativa (166). **Livello I:**

- Valutazione materna della morbidità fetale;
- Valutazione cardiocografica con o senza induzione delle contrazioni;
- Valutazione ultrasonografica del comportamento fetale e/o del volume del liquido amniotico;
- Doppler velocimetria del cordone ombelicale.

Tali tecniche nella scelta e nell'esecuzione dovranno tenere in conto del rischio stimato per quel feto, dell'esperienza e della possibilità di tecnologie presenti nell'ambiente in cui devono essere eseguite tali indagini.

Tali tecniche sono state comparate da vari trials ed il risultato è stato di completa sovrapposizione dei parametri di controllo per la valutazione del rischio.

Sono d'obbligo alcune considerazioni:

- in caso di sospetto di oligoamnios deve essere fatta la valutazione con ultrasuoni dei parametri corrispondenti al controllo del liquido amniotico;
- la doppler velocimetria dell'arteria ombelicale non è uno screening appropriato per le gravidanze a basso rischio. Risulta invece parametro fondamentale e specifico per il controllo dei feti piccoli (SGA e IUGR) e nelle gravidanze con sintomo ipertensivo. Tale successo per la valutazione antenatale del rischio è stato riconosciuto nel ridurre la mortalità del 29%;
- nessuno dei tests di sorveglianza citati, relativi alle varie patologie, è risultato dare affidamento maggiore rispetto agli altri.

METODOLOGIE DEI TESTS DI SORVEGLIANZA ANTENATALE

CONTA DEI MOVIMENTI FETALI

La diminuzione dei movimenti fetali avvertiti dalla donna precedono spesso, ma non inevitabilmente, la morte endouterina (168). **Livello III**

Varie metodologie sono state suggerite alle mamme per la loro valutazione, non esistono parametri indicativi di differenza per i vari metodi, ma due sono i più rappresentativi.

Tecnica di Cardiff

Con partenza alle 9 a.m. la donna si concentrerà sui movimenti fetali e dovrà ricordare quanto tempo passa per contare dieci movimenti fetali fino alle 9 p.m.. Se non ci sono stati 10 o più movimenti deve essere informata che dovranno essere eseguiti altri tests di sorveglianza.

Tecnica di Sadovsky

Per un'ora dopo il pasto la donna deve concentrarsi sui movimenti fetali. Se in un'ora non ha percepito quattro movimenti, esegue un'altra ora di osservazione e se anche per la seconda ora non si sono avvertiti quattro movimenti, è bene eseguire altri test di sorveglianza.

Solo due studi randomizzati sono stati effettuati.

Il primo su 3111 donne danesi di cui 39% ad alto rischio e 61% a basso rischio, ha dimostrato una caduta della mortalità fetale da 12/1569 a 3/1583 ($P < 0,05$) (169). **Livello II**

Il secondo studio effettuato su 68.000 donne a 28-32 settimane di gestazione, non ha dimostrato utilità del test (2,9‰ contro 2,7‰) (167). **Livello II**

CARDIOTOCOGRAFIA

La cardiocografia (CTG) è il mezzo per valutare il benessere fetale mediante la valutazione contemporanea della frequenza cardiaca fetale, dei movimenti fetali e delle contrazioni uterine. Questi dati sono ricavati mediante trasduttori ad ultrasuoni applicati sull'addome materno. Essa, assieme al non stress test (NST), è stata largamente accettata come metodo principale per la valutazione del feto (170). **Livello II**

NON STRESS TEST

Tale test viene eseguito mediante cardiocografia con la paziente in posizione laterale. Il test è stato validato per 20 minuti. La linea di base per la frequenza cardiaca fetale deve essere come nella normalità tra 120-160 bpm. (Devoe 1990). Il non stress test reattivo deve includere nei 20 minuti di osservazione due accelerazioni dalla linea di base con escursione di 15 bpm per 15 sec. Se il battito cardiaco fetale non è reattivo dopo 20 minuti di test si continuerà per altri 20 minuti onde escludere il periodo eventuale di "sonno". Se dopo 40 minuti il BCF rimane non reattivo si procederà allo stress test o al profilo biofisico. La valutazione di positività per la predittività dell'acidosi metabolica del non stress test è del 44%.

Esso si basa sul concetto che un feto non acidotico e non depresso neurologicamente risponde agli stimoli mediante l'accelerazione dei battiti cardiaci.

Il non stress test raggiunge valore predittivo solo quando l'innervazione simpatica ha raggiunto la sua completa maturazione.

In quattro studi randomizzati in 1588 donne ad alto e medio rischio non

sono stati ottenuti miglioramenti della mortalità e morbilità perinatale. Non ci sono sufficienti evidenze per valutare l'uso routinario del NST, esso è utile se applicato in caso di gravidanza patologica (171). **Livello I**

In un trial si sono avuti meno interventi, meno ricoveri e un numero maggiore di dimissioni di donne ancora gravide (172). **Livello II**

Va specificato che tale test può essere usato come parte del profilo biofisico o, in alternativa, quando gli ultrasuoni non sono disponibili.

Non è stato riscontrato alcun effetto sulla morbilità neonatale mentre è stato osservato un trend di aumento della mortalità nel gruppo monitorato (12 morti su 651 nel gruppo in studio contro 4 su 621; OR 2.85 (0.99 -7.12)).

PARTO INDOTTO

Nessuna differenza in quanto a induzione del travaglio o taglio cesareo programmato (TC 10,7% vs 10,5%; parto indotto 41,4% vs 39,3%).

Discussione

Questi studi sono però stati condotti in epoca troppo antecedente all'attuale per poter avere ancora valore.

Tra i metodi usati per stimolare una risposta in caso di mancata accelerazione vi sono la stimolazione acustica e lo stress-test.

STIMOLAZIONE ACUSTICA

Una laringe artificiale viene posta a contatto dell'addome materno ed attivata per non più di tre secondi durante la registrazione del BCF. La risposta di un feto normale è rappresentata da una accelerazione della frequenza cardiaca.

Tale stimolazione offre il vantaggio di non compromettere in alcun modo lo stato del feto (173). **Livello III**

STRESS TEST (inducendo contrazioni)

Non più molto usato in tanti paesi è considerato come un'alternativa nei centri dove il profilo biofisico è difficile da eseguire. Il test si basa sulla risposta fetale alla transitoria insufficienza di flusso utero-placentare dovuta alle contrazioni uterine indotte. Ovviamente tale test non deve essere usato quando esiste una controindicazione al parto vaginale (vedi placenta previa) e laddove esiste un rischio per parto pretermine prima della 37a settimana. L'obiettivo del test è indurre 3 contrazioni in 10 minuti. L'infusione di ossi-

tocina endovena deve rispettare i seguenti parametri: uso di pompa da infusione con partenza di 0,5-1,0 mU/min e aumento ogni 15 minuti di 1,0 mU/min fino ad ottenere le contrazioni richieste.

Il test deve essere interrotto se si verificano decelerazioni, decelerazioni variabili o anomalie del BCF dalla linea di base (174). **Livello III**

La predizione della mortalità natale del test è 1,2/1000 nati.

Altra modalità di induzione delle contrazioni si può ottenere con la stimolazione del capezzolo (175). **Livello III**

| Letture del tracciato cardiocografico | | | | |
|--|---|--------------------------|--|--|
| Aspetto | Linea di base (bpm) | Variabilità (bpm) | Decelerazioni | Accelerazioni |
| Rassicurante | 110-160 | ≥ 5 | nessuna | Presenti |
| Non rassicurante | 100-109 161-180 | < 5 per 40'-90' | Precoci Variabili Singola decelerazione <3' | La loro assenza è di incerto significato |
| Anormale | < 100 >180 andamento sinusoidale per >10' | <5 per ≥ 90' | Variabili atipiche Tardive Singola decelerazione >3' | |

VALUTAZIONE DEL PROFILO BIOFISICO FETALE

La valutazione del profilo biofisico fetale viene eseguita in un intervallo di tempo di 30 minuti ed in tale periodo vengono monitorizzati:

- Movimenti fetali;
- Movimenti respiratori fetali;
- Tono;
- Volume del liquido amniotico
- Tracciato cardiocografico.

La diminuzione del volume del liquido amniotico è un marker indiretto della diminuzione del filtrato glomerulare dovuto ad impulsi cardiaci anomali di cui può essere responsabile l'asfissia cronica (176-177). **Livello III**

| Criteria di score per il profilo biofisico | | |
|---|--|--|
| Variabili Biofisiche | Normale (score= 2) | Anormale (score=0) |
| Movimenti respiratori fetali | 1 episodio di almeno 30 sec di durata in 30 min | Assenza di movimenti respiratori o nessun episodio della durata di oltre 30 sec in 30 min. |
| Movimenti fetali | 3 movimenti distinti di un arto o del corpo in 30 min. | 2 o meno movimenti del corpo o di un arto in 30 min. |
| Tono fetale | 1 episodio di estensione attiva con ritorno alla flessione di un arto fetale o del tronco. Apertura e chiusura della mano sono considerati come un tono normale. | Lenta estensione con ritorno a parziale flessione o movimento di un arto in piena estensione. Assenza di movimento fetale. |
| Volume del liquido amniotico | 1 tasca di LA che misuri almeno 2 cm in 2 piani perpendicolari. | Nessuna tasca o una tasca inferiore ai 2 cm in 2 piani perpendicolari. |

Il massimo dello score sarà 8 senza non stress test e 10 con la valutazione di esso.

Mortalità perinatale in una settimana in relazione allo score del profilo biofisico

| Risultati del Test | Interpretazione | Mortalità perinatale <7 giorni (senza intervento) | Management |
|---|--|---|---|
| 10 su 10 8 su 10 (liquido amniotico normale) 8 su 8 (non stress test non eseguito) | Rischio di asfissia fetale estremamente raro | 1/1000 | Intervento per fattori ostetrici e materni |
| 8 su 10 (liquido amniotico anormale) | Probabile compromissione cronica fetale | 89/1.000 | Apparato renale normalmente funzionante e membrane integre: parto a termine. <34 settimane, la sorveglianza intensiva può essere preferita per consentire la maturità polmonare |
| 6 su 10 (liquido amniotico normale) | Test dubbio, possibile asfissia fetale | Variabile | Ripetere test entro 24 ore |
| 6 su 10 (liquido amniotico anormale) | Probabile asfissia fetale | 89/1000 | Parto del feto se a termine. < 34 settimane la sorveglianza intensiva può essere preferita per consentire la maturità polmonare |
| 4 su 10 | Alta probabilità di asfissia fetale | 91/1000 | Parto per indicazioni fetali. |
| 2 su 10 | Asfissia fetale quasi certa | 125/1000 | Parto per indicazioni fetali |
| 0 su 10 | Asfissia fetale certa | 600/1000 | Parto per indicazioni fetali. |

Sei pazienti su dieci saranno rassicurate nel 75%. Ovviamente persiste non univocità interpretativa per espletare il parto.

Il profilo biofisico definisce oligoamnios quando le tasche di liquido amniotico sono di profondità < 2 centimetri.

Le tecniche più comuni per l'identificazione del quantitativo del liquido amniotico sono 2:

- la prima consiste nella identificazione della profondità massima di una tasca verticale di liquido amniotico. Viene considerata
 - normale una profondità di tasca tra i 2-8 cm.
 - al limite tra 1-2 cm.
 - oligoamnios se inferiore a 1 cm.
 - polioidramnios se superiore a 8 cm.
- la seconda tecnica viene ad identificare l'indice del liquido amniotico (AFI). Tale indice si propone di valutare il quantitativo totale di liquido amniotico sommando la profondità delle tasche verticali nei 4 quadranti addominali dell'utero, ponendo l'ombelico come riferimento della centralità (178). **Livello III.**

Il profilo biofisico è senz'altro il test più usato ma non esistono molti trials randomizzati. Vari studi dimostrano comunque che il test del profilo biofisico riduce la mortalità e morbilità perinatale.

Un recente studio di coorte dimostra una significativa riduzione della paralisi cerebrale da 4.74/1000 tra le pazienti a basso rischio non sottoposte al test fino a 1.33/1000 nelle pazienti ad alto rischio testate.

Nelle pazienti con score 8-10 o 6-10 (per liquido amniotico anormale) è indicato l'espletamento del parto quando il feto è a termine.

Nei feti pretermine fino a 34 settimane è consigliata una sorveglianza intensiva con l'induzione terapeutica della maturità polmonare fetale.

I movimenti respiratori fetali sono fisiologicamente ridotti nei feti pretermine (< 34 settimane); per cui nell'interpretazione del test va tenuto conto di questo particolare.

Sono state proposte varie modifiche al profilo biofisico di Manning (179). **Livello III**

DOPPLER VELOCIMETRIA OMBELICALE

La Velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale non è uno strumento di screening sulla popolazione generale (Mason 1993). A tutt'oggi trova utilizzo nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita associate o meno a ipertensione/preeclampsia (181-183). **Livello II**

Il flusso dell'arteria ombelicale, essendo il Doppler pulsato, analizza l'onda nel rapporto di flusso sistolico/diastolico. La presenza del flusso diastolico rappresenta una importante rilevanza clinica nell'interpretazione del rapporto S/D (tabella V).

| Tabella V - Outcome fetale e neonatale e flusso diastolico | | | |
|---|--|----------------|------------------|
| Outcome | Positivo Velocità diastolica limite | Assente | Invertito |
| Morte fetale | 6 (3%) | 25 (14%) | 16 (24%) |
| Morte neonatale | 2 (1%) | 48 (27%) | 34 (51%) |
| Vivo | 206 (96%) | 105 (59%) | 17 (25%) |
| Totale | 214 (100%) | 178 (100%) | 67 (100%) |

L'identificazione di una anomalia del flusso in arteria ombelicale riduce l'incidenza di morte perinatale nel 38% delle gravidanze a rischio.

L'impatto nell'applicazione dei tests in fase prenatale, sulla morbilità e mortalità è riassunto nella tabella VI.

| Tabella VI - Popolazione in cui l'assistenza fetale ha dimostrato ridurre la morbilità e/o la mortalità neonatale | | |
|--|----------------------------|--|
| Rischi antepartum per asfissia | Qualità di evidenza | Classificazione delle raccomandazioni |
| SGA | I,II-2 | A |
| Preeclampsia/ipertensione cronica | I | A |
| Gravidanze oltre il termine (> 294 giorni) | II-2 | B |
| pPROM | II-3 | B |
| Riduzione dei movimenti fetali | I | A |
| Diabete pregravidico | III | B |
| Diabete gestazionale richiedente insulina | III | B |

ECOGRAFIA

L'Ecografia è una tecnologia elettronica che utilizza ultrasuoni il cui eco, che si verifica alla interfaccia tra tessuti a diversa eco-consistenza, captato dal trasduttore, viene trasformato in segnali elettronici che vengono evidenziati su uno schermo determinando delle immagini che vengono lette dall'operatore.

L'uso dell'ecografia a termine di gravidanza ha come scopo l'identificazione di gravi condizioni cliniche non diagnosticate con altri sistemi onde migliorare l'esito neonatale.

I valori da esaminare sono:

- Dimensioni fetali
- Quantità del liquido amniotico
- La maturazione e la localizzazione placentare
- Anomalie fetali
- La presentazione fetale

In sette studi randomizzati effettuati su donne oltre le 24 settimane di gestazione sono state analizzate 25.036 donne senza che venisse rilevata alcuna differenza in termini di mortalità perinatale, morbilità, interventi ostetrici o sul neonato (184-193). **Livello I**

Tre studi hanno analizzato l'uso degli US di routine nel secondo e terzo trimestre confrontato con l'uso selettivo degli US; in Nuova Zelanda (186) e Perth (187-188) lo screening è stato effettuato solo nel secondo trimestre poi nel gruppo di studio al terzo trimestre; lo studio effettuato a Glasgow (185) la rilevazione è stata fatta in tutte le donne al secondo e terzo trimestre ma solo nel gruppo in osservazione è stato riferito l'esito della valutazione del III trimestre.

Il gruppo con una sola ecografia:

- Riceveva meno ecografie (OR 0.70, 95%; CI 0.57 - 0.85).
- Non presentava nessuna differenza in termini di ricoveri precoci, altre valutazioni del benessere fetale, induzione di travaglio, parti strumentali, tagli cesarei.
- Partoriva meno oltre le 42 settimane (OR 0.69, 95% CI 0.58 - 0.81).
- Non presentava differenze in termine di gravidanze pretermine, peso neonatale, mortalità perinatale sia in feti singoli che nei gemelli.
- La mortalità in utero è ridotta se viene valutata la maturità placentare nella ecografia routinaria del terzo trimestre (OR 0.13; 95% CI 0.04 - 0.50; Peterborough 1987 (UK)).
- La morbilità neonatale in termini di ventilazione, rianimazione, APGAR score, ricovero in terapia intensiva non era differente.

SVILUPPO FETALE

Il rallentamento dello sviluppo corporeo fetale si accompagna a morte endouterina, asfissia in travaglio, complicanze neonatali, danni neurologici, diabete insulino indipendente e ipertensione. In genere la diagnosi viene fatta al parto anche se non sempre il bambino di basso peso è un bambino sofferente. Onde procedere ad una diagnosi precoce si ricorre alla clinica, alla misurazione sinfisi-fondo uterino, ecografia per misurare i dati antropometrici e quindi stimarne il peso. Anche se molto utile la misurazione dello sviluppo uterino (lunghezza sinfisi-fondo) risulta poco predittivo.

D'altra parte anche il bambino di peso superiore alla norma affronta più elevati rischi di mortalità e morbilità perinatale nonché traumi al parto, così come la madre, ma anche in questo caso la previsione basata sugli US aumenta solo la incidenza di tagli cesarei senza una reale diminuzione della distocia di spalla e dei traumi rendendo quindi dubbia l'utilità della diagnosi precoce di macrosomia.

LIQUIDO AMNIOTICO

Le urine fetali rappresentano la fonte principale di produzione di liquido amniotico nella seconda metà della gravidanza e ciò rappresenta il motivo per cui, in assenza di perdita di liquido da rottura delle membrane, la sua diminuzione (oligoamnios) viene interpretata come segno di sofferenza fetale. Anche l'eccessivo aumento di liquido amniotico (polidramnios) può essere espressione di malformazioni dell'apparato gastroenterico (diminuzione della deglutizione) ed è risultato essere associato anche ad altre malformazioni. Esso viene misurato mediante US utilizzando diversi criteri:

- 1) La profondità massima della tasca maggiore
- 2) La valutazione dei due diametri perpendicolari
- 3) Indice amniotico (somma della profondità massima di quattro sacche nei quattro quadranti dell'addome).

Nella gravidanza oltre il termine è opinione comune che la diminuzione dell'indice amniotico ha valore clinico spingendo alla induzione del travaglio, il dibattito è ancora aperto su quale sia il migliore dei metodi e sul suo reale significato clinico quando considerato isolatamente.

Raccomandazioni

Nella gravidanza oltre il termine effettuare valutazione della quantità del liquido amniotico.

B

LA PLACENTA

La placenta previa si presenta nello 0.5% delle gravidanze ed è associato ad un elevato rischio sia per la madre che per il feto. Lo studio ultrasonografico rappresenta il metodo più affidabile per determinare la localizzazione placentare (194). **Livello I**. Solo il 10% delle placente con inserzione bassa al secondo trimestre mantiene la localizzazione bassa a termine. Poichè la placenta previa si manifesta con perdite ematiche già all'inizio del terzo trimestre resta discutibile lo screening ultrasonografico al fine di determinare la localizzazione placentare.

Raccomandazioni

- Eseguire ricerca della localizzazione placentare solo su indicazione clinica.
- La valutazione della maturità placentare ha portato alla riduzione della mortalità endouterina.
- Grannum et al., hanno definito una classificazione del grado di maturità placentare sulla base delle immagini ultrasonografiche mettendole in rapporto con la maturazione polmonare (195). **Livello V**
- La valutazione della maturità placentare sembra utile al miglioramento dell'esito neonatale e quindi dovrebbe essere consigliata.

A

C

ANOMALIE STRUTTURALI FETALI

Alcune anomalie strutturali quali la microcefalia, la idrocefalia, l'ostruzione intestinale, le atresie, le anomalie del tratto urinario, ed alcune anomalie scheletriche possono essere diagnosticate solo nelle ultime fasi della gravidanza e la loro conoscenza potrebbe determinare il tempo e la modalità e la sede del parto. Lo stato attuale della ricerca fa prevedere che in futuro la conoscenza di queste anomalie permetta trattamenti intrauterini anche chirurgici migliorando gli esiti (Working Party of the Royal College of Obstetricians and Gynecologist on Ultrasound Screening for Fetal Abnormalities) (196). **Livello VI**

Raccomandazioni

Non esistono attualmente ragioni per raccomandare uno screening delle anomalie fetali.

D

PRESENTAZIONE FETALE

Le anomalie di presentazione fetale, soprattutto la presentazione trasversa o podalica, oggi in Italia condizionano fortemente il modo di partorire. In Italia una delle ragioni di più frequente ricorso al taglio cesareo programmato è rappresentata dalla presentazione anomala. In questa ottica la diagnosi di presentazione anomala in gravidanza o a termine non comporta alcuna variazione sugli esiti perinatali soprattutto considerando che le possibilità di rivolgimento spontaneo sono elevate sino al termine di gravidanza.

Esistono però possibilità di intervento che possono essere utilizzate per modificare la presentazione fetale al parto.

La versione cefalica per manovre esterne sotto controllo ecografico ha dimostrato di essere facile, esente da complicanze, gradita e di poco costo (noi Birth). Essa viene effettuata alla 36a-37a settimana di gravidanza dopo controllo ecografico con un successo del 65-70%.

Agopuntura e moxabustione sono due pratiche di medicina alternativa che hanno dato esiti favorevoli senza complicanze. Queste due metodiche vengono applicate dalla 32a settimana in poi.

Raccomandazioni

- Verifica della presentazione fetale alla 36a settimana nelle donne in cui è stata diagnosticata una presentazione anomala alla 32a settimana.
- In caso di presentazione anomala si procede alla versione cefalica. In caso di insuccesso si programma un taglio cesareo o si attende l'insorgenza del travaglio per procedere al taglio cesareo.

Nota: esistono numerose indicazioni sul parto vaginale di feti in presentazione podalica.

B

SICUREZZA DEGLI ULTRASUONI

L'uso routinario degli ultrasuoni non può prescindere dalle conoscenze dei possibili effetti negativi legati al loro uso. In teoria alcune frequenze ultrasonore propagate attraverso i tessuti liberano calore; ciò è stato dimostrato con l'uso di onde continue mentre quelle utilizzate per la ultrasonografia sono onde pulsate e viene consigliato all'operatore di utilizzare il

potenziale più basso e per il tempo più breve possibile. Attualmente non ci sono elementi certi di possibile danno da ultrasuoni ma neppure una sicura negazione (198). **Livello I** Si consiglia quindi una certa vigilanza.

Ecografie ripetute o selettive?

Lo studio di Perth 1993, non è riuscito a dimostrare differenze significative tra i due gruppi né nei test di benessere fetale, né di interventi ostetrici quali le induzioni al travaglio, parti operativi vaginali o tagli cesarei (187).

Livello II La sola differenza riscontrata è stata nella evidenziazione di un più elevato numero di bambini di basso peso nel gruppo avviato allo screening con ecografie ripetute (< 10th centile OR 1.41, 95% CI 1.11-1.78; < 3rd centile OR 1.67, 95% CI 1.11-2.53). Tale rilievo non era associato ad aumento della morbilità e della mortalità e ad un anno di vita le differenze si erano annullate. Gli autori hanno ipotizzato un effetto negativo da parte degli US. Nello stesso anno lo studio statunitense RADIUS, rilevava un più alto numero di anomalie fetali nel gruppo sottoposto a screening (22%) rispetto al gruppo di controllo (6.5%) ma ciò non si traduceva in un miglioramento della sopravvivenza neonatale (OR1.4, 95% CI 0.9-2.3) e quindi in un reale miglioramento clinico (190-192). **Livello I**

Raccomandazioni

- Un solo esame ultrasonografico nel secondo trimestre in donne senza indicazioni cliniche non influenza significativamente la mortalità fetale né l'indice di APGAR, esso si associa a peso più elevato alla nascita, alla determinazione precoce delle gravidanze gemellari, riduce il ricorso a induzioni del travaglio e all'aumento degli aborti per anomalie fetali. È opportuno effettuarlo entro la 24a settimana.

- Ripetuti esami nel secondo e terzo trimestre non migliorano la incidenza di mortalità e morbilità perinatali. Non vi è certa utilità nell'effettuarli.

- Non c'è alcuna evidenza che l'effettuazione di ripetute ecografie nel terzo trimestre in assenza di segni clinici migliori l'esito perinatale, il suo uso comporta un incremento di interventi ostetrici.

B

C

D

EPATITE

| Tipo | Test Diagnostici non invasivi | Stato di portatore | Trasmissione perinatale |
|------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| A | Anticorpi serici | No | No |
| B | Antigeni ed anticorpi serici | Si | Si |
| C | Anticorpi serici | Si | Si |
| D | Antigene ed anticorpi serici | Si | Si |
| E | Virus nelle feci Anticorpi serici | No | No |

Mentre per le epatiti A, B e D esiste la possibilità di protezione mediante l'uso di gammaglobuline o vaccini inattivati, per la C ed E non esiste protezione. Inoltre per la A e la E non è stata segnalata trasmissione perinatale.

Livello II

Da quanto sopra è utile la definizione di stato di portatore da parte della madre onde procedere a tempestivo trattamento del neonato (*vedi capitolo "malattie infettive in gravidanza"*).

Raccomandazioni

Lo screening della epatite B e D può quindi essere utile da effettuarsi alla 32a settimana di gravidanza.

B

PIASTRINE

Esiste una trombocitopenia gestazionale con valori stabili nel corso della gravidanza oscillanti tra 80 e 130x10³/mm³ ed una porpora trombocitopenica autoimmune (199). **Livello III** Nel primo caso non vi è alcun pericolo per il feto, nel secondo caso il passaggio di anticorpi attraverso la placenta può indurre trombocitopenia fetale con possibilità di emorragie al parto. Solo in questo ultimo caso è discusso il dosaggio delle piastrine e degli anticorpi nel sangue fetale ed il ricorso al taglio cesareo programmato onde ridurre i rischi di emorragia neonatale (200). **Livello III**

Raccomandazioni

- In caso di trombocitopenica autoimmune dosaggio delle piastrine e degli anticorpi nel sangue fetale.
- Eventuale ricorso al taglio cesareo programmato per ridurre i rischi di emorragia neonatale.

B

CONTROLLO DEL PESO

Il monitoraggio del peso ha un significato clinico in quanto un basso incremento di peso nel terzo trimestre ed un Indice di Massa corporea <19,8 pregravidico si accompagnano ad un più alto rischio di parto pretermine (RR 1.7, P < .05) (201-202). **Livello III**

Raccomandazioni

Controllare il peso pregravidico e settimanalmente nel terzo trimestre (*vedi capitolo fase pre-concezionale*).

B

7
**Malattie infettive
in gravidanza**

MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA

INFEZIONI BATTERICHE

SIFILIDE (203-223)

Dimensioni del problema

Infezione batterica trasmessa per via sessuale o per via materno-fetale. La sifilide è stata associata a livello epidemiologico al contagio e alla trasmissione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

La sifilide congenita causa la morte fetale o perinatale nel 40% delle gravidanze interessate e un aumento del rischio di complicazioni mediche nei bambini che sopravvivono.

La sifilide primaria non trattata comporta un rischio di trasmissione fetale del 70-100%, con possibile morte endouterina fetale (fino a 1/3 dei casi). La prevenzione e la diagnosi di sifilide congenita dipendono dalla diagnosi di infezione nella donna in gravidanza e, quindi, dallo screening sierologico effettuato normalmente di routine.

Screening della sifilide in gravidanza

L'American College of Obstetricians and Gynecologist e l'American Academy of Pediatrics raccomandano l'esecuzione dello screening prenatale di routine per la sifilide alla prima visita, dopo il contatto con un partner infetto e nel terzo trimestre per le pazienti ad alto rischio. Nel caso i dati sulla sierologia o sulla terapia della madre siano poco chiari o incompleti, si consiglia di testare il neonato. Il Centers for Disease Control and Prevention consiglia di richiedere la sierologia per la sifilide a tutte le donne durante la loro prima visita in gravidanza.

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination raccomanda di eseguire il test nelle donne in gravidanza e nelle persone sessualmente attive appartenenti a gruppi ad alto rischio.

Lo screening in gravidanza dovrebbe prevedere un test sierologico (RPR) alla prima visita prenatale. Nei soggetti con elevato rischio di infezione (partner affetto da lue, comportamenti sessuali a rischio, sieropositività per HIV) il test va ripetuto alla 28a settimana di gestazione e al momento del parto. Ogni donna gravida con reazione sierologica positiva per la sifilide

dovrebbe essere considerata infetta a meno che non sia già stata trattata e si sia già dimostrato un declino dei titoli anticorpali.

Lo screening di routine, sia in aree ad alta che a bassa incidenza, è giustificato nelle donne in gravidanza a causa dell'importante morbilità e mortalità neonatali associate alla sifilide congenita e della loro potenziale prevenibilità.

Vari studi hanno dimostrato che lo screening prenatale per la sifilide è un metodo economicamente valido anche quando la prevalenza della malattia tra le donne in gravidanza è solo dello 0,005%. La sifilide congenita attualmente si riscontra nello 0,05% di tutti i nati vivi.

Accuratezza dei test di screening

Gli esami non treponemici sono utilizzati per ricercare nei pazienti la presenza di reagine anticorpali aspecifiche che appaiono e aumentano di titolo dopo il contagio. Benché la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) e la RPR siano gli esami non treponemici più frequentemente utilizzati, essi non sono gli unici esistenti.

La sensibilità di questi test varia a seconda del livello di anticorpi raggiunto nelle varie fasi di malattia: nelle fasi precoci della sifilide primaria, quando il titolo anticorpale può essere così basso da non essere individuabile, il test può essere negativo e la sensibilità del metodo è del 62-76%. I livelli di anticorpi aumentano col progredire della malattia e il titolo di solito raggiunge il picco durante la sifilide secondaria, quando la sensibilità dei test non treponemici si avvicina al 100%.

Nella sifilide tardiva il titolo diminuisce e il 25% dei pazienti reattivi divengono non reattivi; nella sifilide tardiva non trattata la sensibilità del test è circa del 70%. I test non treponemici possono dare reazioni false positive, stabili nel tempo o transitorie, a causa di diverse condizioni preesistenti (come per esempio le collagenopatie, l'utilizzo di droghe per via endovenosa, una neoplasia in stadio avanzato o la gravidanza stessa) o di infezioni (tra cui malaria, tubercolosi, rickettsiosi e malattie virali) oppure di errori di laboratorio. La specificità di questi esami è del 75-80% nelle persone con malattie preesistenti, ma diventa del 100% in persone senza tali condizioni.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi di sifilide congenita è complicata dal passaggio transplacentare di IgG al feto, e quindi dalla difficile interpretazione dei test sierologici sul neonato.

I test sierologici da effettuare sul bambino (e non con prelievo dal cordone ombelicale, per la possibilità di falsi positivi) sono di tipo quantitativo (RPR o VDRL), mentre i test specifici (TP-PA e FTA-abs) non sono necessari (i test per il dosaggio delle IgM non sono raccomandabili). È indicato inoltre l'esame della placenta con metodo dell'immunofluorescenza e l'identificazione del *Treponema pallidum* dall'essudato nasale o dalle lesioni sospette tramite osservazione microscopica in campo oscuro o immunofluorescenza diretta.

La penicillina G per via parenterale presenta documentata efficacia nella terapia dell'infezione in gravidanza. La penicillina è efficace sia nel trattare l'infezione che nel prevenire la trasmissione materno-fetale. Il regime terapeutico dipenderà dallo stadio della malattia. La terapia antibiotica prenatale è efficace nella prevenzione della sifilide congenita se iniziata nelle fasi precoci della gravidanza (potrebbe essere necessario eseguire la desensibilizzazione per l'allergia alla penicillina).

Le terapie con antibiotici alternativi, in caso di soggetti allergici alla penicillina, non sono supportate da dati sufficienti, i soggetti allergici devono perciò essere desensibilizzati e poi trattati. Tetracicline e doxiciclina non devono essere utilizzate in gravidanza, mentre l'eritromicina non ha dato prove di affidabilità per il trattamento del feto. È possibile insuccesso se le donne sono trattate con l'eritromicina, antibiotico con limitata capacità di prevenire la sifilide congenita o se la terapia antibiotica non è iniziata entro la fine del primo trimestre.

Le donne trattate nella seconda metà della gravidanza sono a maggior rischio di parto pretermine e/o sofferenza fetale in caso di reazione di *Jarish-Herxheimer* (reazione acuta febbrile accompagnata da altri sintomi generali, che può comparire entro 24 ore dall'inizio della terapia) o, raramente, di morte endouterina fetale. Per le gravi conseguenze legate alla trasmissione materno-fetale questa eventualità non deve ostacolare o ritardare la terapia. Il *follow up* prevede un controllo del titolo anticorpale nel terzo trimestre e al momento del parto, ma molte donne partoriscono prima di una evidente risposta sierologica al trattamento.

Raccomandazioni

- I test sierologici per la sifilide sono raccomandati in tutte le donne in gravidanza e nei soggetti con fattori di rischio, quali le persone che si prostituiscono in cambio di denaro o droga, i soggetti con altre malattie

A

a trasmissione sessuale (tra cui l'HIV) e i partner sessuali dei pazienti con sifilide attiva.

- Nell'identificazione delle persone a rischio per l'infezione occorre tenere conto della prevalenza della malattia nell'area considerata e del numero di partner sessuali riferiti dal soggetto.
- Per le donne in gravidanza ad alto rischio si raccomanda la ripetizione del test durante il terzo trimestre e al momento del parto.
- I test sierologici di follow up dovrebbero essere eseguiti per documentare la diminuzione del titolo dopo la terapia; è importante utilizzare sempre lo stesso test usato all'inizio per fare la diagnosi (VDRL o RPR) per poter confrontare i risultati.

A

GONORREA (224-238)

Dimensioni del problema

Le donne con un'infezione gonococcica in gravidanza hanno un rischio più elevato di andare incontro a complicanze ostetriche (come le morti fetali o il basso peso alla nascita). Inoltre da madri infette possono nascere bambini con congiuntivite gonococcica (ophthalmia neonatorum). La gonorrea si trasmette a circa la metà dei partner sessuali di una donna infetta e a circa i tre quarti delle partner di un uomo positivo. Nei gruppi ad alto rischio le donne generalmente presentano percentuali di infezioni asintomatiche più elevate (4-5%) rispetto agli uomini (1,5-2,5%). Le persone con la gonorrea possono risultare positive allo screening per altre malattie a trasmissione sessuale (clamidia, sifilide, HIV) e fino al 50% dei pazienti ha una coesistente infezione da clamidia.

Lo screening di routine per la *Neisseria gonorrhoeae* è consigliato nelle giovani donne asintomatiche appartenenti a categorie ad alto rischio. Tutte le donne ad alto rischio dovrebbero inoltre essere sottoposte a screening durante la gravidanza. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione dello screening in tutte le donne in gravidanza.

Screening della gonorrea in gravidanza

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination si è pronunciata contro l'esecuzione dello screening di routine per la gonorrea nella popolazione generale, ma lo raccomanda nei soggetti ad alto rischio: perso-

ne di età inferiore a 30 anni, in particolar modo adolescenti, con almeno due partner sessuali nel corso dell'ultimo anno, prostitute, partner di pazienti con malattie trasmesse sessualmente e persone che hanno avuto il loro primo rapporto sessuale a meno di 16 anni.

Il Center for Disease Control and Prevention (CDC) consiglia lo screening alle donne asintomatiche con le seguenti priorità: tutte le donne in gravidanza, le adolescenti sessualmente attive e le donne con più di un partner. L'American Academy of Family Physicians raccomanda lo screening nelle prostitute, nelle persone con più di un partner sessuale o il cui partner abbia, a sua volta, partner multipli, nelle persone che hanno rapporti sessuali con persone con gonorrea documentata dalle colture e per i soggetti con ripetuti episodi di infezione gonococcica; queste linee guida sono attualmente in corso di revisione.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomanda di effettuare l'esame delle colture della cervice uterina in tutte le donne in gravidanza durante la prima visita prenatale, solo se fanno parte, delle categorie ad alto rischio per la gonorrea.

L'ACOG e i CDC consigliano inoltre di ripetere il test nel terzo trimestre nelle donne ad alto rischio. Secondo l'ACOG tutti i casi di gonorrea dovrebbero essere diagnosticati o confermati con esami colturali allo scopo di facilitare l'esecuzione dei test di suscettibilità.

Accuratezza dei test di screening

L'esame più sensibile e specifico per far diagnosi di infezione gonococcica nelle persone asintomatiche è la coltura diretta delle sedi d'esposizione (uretra, endocervice, gola, retto). In condizioni controllate la sensibilità dell'esame è alta per la forma genitale e faringea in entrambi i sessi; si stima che nelle donne un singolo tampone a livello endocervicale abbia una sensibilità dell'80-95%.

La sensibilità degli esami colturali diminuisce quando il campione non è raccolto correttamente, quando la conservazione, il trasporto e la manipolazione siano inadeguati e nel caso in cui la crescita batterica venga inibita dalla presenza di antibiotici in terreni di coltura selettivi.

Sonde di DNA e test immunoenzimatici (EIA) sono attualmente le prove diagnostiche non colturali più comunemente utilizzate. Rispetto agli esami colturali, la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo (VPP) dei test immunoenzimatici sono generalmente alti utilizzando campioni uretera-

li prelevati in uomini sintomatici (>95%). L'accuratezza degli EIA è però decisamente inferiore nel caso di campioni prelevati nell'endocervice: la sensibilità è del 60-100%, la specificità del 70-98% e il VPP del 78-85%.

Gli esami sierologici non sono né abbastanza sensibili né sufficientemente specifici per essere utilizzati nello screening; nessuno dei test non colturali fornisce informazioni sulla suscettibilità dei microrganismi agli antibiotici.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi e la terapia precoce dell'infezione gonococcica nelle persone asintomatiche hanno il potenziale beneficio di prevenirne le future complicanze, di ridurre la trasmissione ai partner non infetti e di identificare le persone potenzialmente infette. A causa degli alti tassi di recidiva dell'infezione tra i soggetti ad alto rischio, lo screening potrebbe avere ben pochi benefici se non accompagnato da misure volte a prevenire lo sviluppo in futuro di nuove infezioni.

La diagnosi e la terapia precoce della gonorrea durante la gravidanza hanno anche il potenziale effetto di ridurre la morbilità dovuta a complicanze ostetriche dell'infezione gonococcica, malgrado questa affermazione non sia mai stata verificata in uno studio clinico controllato.

Profilassi oculare nei neonati

I casi di cecità causati dall'infezione gonococcica sono diminuiti nettamente da quando è stata introdotta la profilassi generalizzata con nitrato d'argento per tutti i neonati.

Studi sulla profilassi oculare nei paesi in via di sviluppo, che hanno utilizzato dei controlli storici, hanno messo in evidenza una riduzione dell'80-90% dell'oftalmite gonococcica dopo l'introduzione della profilassi con il nitrato d'argento, le tetracicline o l'eritrocina. In uno studio statunitense i tassi d'insuccesso sono risultati simili (0,03-0,1%) indipendentemente dall'agente utilizzato per la profilassi (nitrato d'argento, eritrocina o tetracicline).

INDICAZIONI CLINICHE

La principale motivazione che può giustificare l'esecuzione dello screening di tutte le donne in gravidanza è la prevenzione dell'oftalmite del neonato; data però la bassa prevalenza della gonorrea nelle donne a rischio intermedio e l'efficacia della profilassi oculare con pomate antibiotiche, i benefi-

ci di sottoporre a tale screening tutte le donne in gravidanza sono incerti. Lo screening nelle donne gravide ad alto rischio può, invece, contribuire a prevenire altre complicanze associate all'infezione gonococcica durante la gravidanza.

Lo screening di routine per l'infezione gonococcica è raccomandato in tutte le donne asintomatiche ad alto rischio, fra le quali rientrano le prostitute, le donne con pregressi episodi di gonorrea e le giovani donne (di età inferiore a 25 anni) che hanno avuto due o più partner sessuali durante l'ultimo anno. Il rischio reale dipende tuttavia dall'epidemiologia locale della malattia.

Nei gruppi con alta prevalenza di malattia potrebbe essere consigliabile sottoporre a screening tutte le giovani donne sessualmente attive.

Lo screening è raccomandato durante la prima visita prenatale in tutte le donne in gravidanza appartenenti a gruppi ad alto rischio; è consigliabile inoltre ripetere il test durante il terzo trimestre nel caso i fattori di rischio permangano imm modificati.

Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.

La pomata allo 0,5% di eritromicina, la pomata oftalmica alla tetraciclina 1% o la soluzione di nitrato d'argento dovrebbero essere applicate localmente a tutti neonati il prima possibile dopo la nascita, almeno entro un'ora.

Nello screening delle donne asintomatiche il test più ampiamente utilizzato è la coltura dei campioni provenienti dall'endocervice.

Qualora vengano impiegati per lo screening di primo livello gli esami immunoenzimatici o quelli che utilizzano DNA può rendersi necessaria la verifica dei risultati positivi, a seconda del rischio individuale del paziente e delle potenziali conseguenze negative di un risultato falso positivo. Per la terapia si dovrebbero impiegare cicli di farmaci che siano efficaci contro i batteri resistenti alla penicillina o alle tetracicline e dovrebbero comprendere un trattamento che sia attivo contro altre infezioni quali la clamidia; anche i partner sessuali dovrebbero essere trattati.

Raccomandazioni

- Nello screening di donne asintomatiche il test più ampiamente utilizzato è la coltura dei campioni provenienti dall'endocervice.
- Screening raccomandato durante la prima visita in donne in gravidanza appartenenti a gruppi ad alto rischio; consigliabile ripetere il test durante il terzo trimestre se i fattori di rischio permangano imm modificati.

- Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.

INFEZIONE DA STREPTOCOCCO AGALACTIAE (239-244)

Dal 5 al 20% delle gravide risulta portatrice, spesso asintomatica, di questo batterio a livello vaginale. Esiste un elevato rischio di una contaminazione del feto al momento del parto, con la conseguenza di gravi rischi respiratori e cerebrali neonatali; è buona norma la ricerca di questo microorganismo in vicinanza del parto, con una coltura vaginale specifica.

Effettuare dei tamponi vaginali tra la 35a e 37a settimana sembra essere la metodica con maggiore sensibilità e specificità per individuare le gravide infette.

Una comparazione tra i metodi di screening effettuata in un ampio studio americano, ha evidenziato che il rischio d'infezione diminuiva del 50% nel gruppo che aveva eseguito uno screening universale rispetto al gruppo selezionato per fattori di rischio.

Una Review sistematica relativa all'utilizzo degli antibiotici in caso d'infezione da streptococco, non ha evidenziato diminuzione del tasso d'incidenza di morti neonatali infettive o diminuzione delle infezioni perinatali da streptococco.

Non esistono trials relativi a screening universali versus placebo, né relativi a diversi trattamenti da effettuare. Inoltre gli studi effettuati relativi all'efficacia dello screening sono unicamente osservazionali.

Per l'esperienza italiana si consiglia che tutte le gravide tra la 35a e la 37a settimana debbano eseguire i tamponi vaginali e rettali per la ricerca dello streptococco.

Trattamento

In gravide con:

- tamponi positivi durante la gravidanza
- urinocultura positiva
- figlio precedente con infezione da GBS

si dovrebbe eseguire terapia antibiotica nell'eventualità di rottura delle membrane o in fase di travaglio attivo.

Se la gravida non ha effettuato accertamenti per la ricerca dei GBS il trattamento antibiotico andrebbe eseguito quando:

- EG < 37 settimane
- Rottura delle membrane da oltre 18 ore
- Iperpiressia materna (>38°).

Modalità di somministrazione

In pazienti non allergiche: Penicillina G 5 milioni/unità e.v. come dose iniziale e poi 2.5 milioni/unità ogni 4 ore fino al parto.

In pazienti allergiche: Ampicillina 2gr e.v. come dose iniziale e poi 1gr e.v. ogni 4 ore fino al parto.

Raccomandazioni

In Italia si consiglia l'esecuzione dei tamponi vaginali per la ricerca dei GBS tra la 35a e la 37a settimana di gravidanza.

C

INFEZIONE DA CHLAMYDIA (245-272)

Malattia a trasmissione sessuale più diffusa nei paesi industrializzati; l'infezione del neonato avviene al momento del parto vaginale, e il rischio di polmoniti e gravi congiuntiviti è molto alto. Lo screening di routine per l'infezione da Chlamydia Trachomatis è raccomandato in tutte le adolescenti sessualmente attive, le donne ad alto rischio in gravidanza e quelle asintomatiche appartenenti a categorie ad alta incidenza d'infezione.

Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), l'American Academy of Pediatrics (AAP), Bright Futures, l'American Medical Association, l'American Academy of Family Physicians (AAFP), e la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF) raccomandano di eseguire lo screening nelle adolescenti (di età inferiore a 20 anni) sessualmente attive e nelle altre donne con fattori di rischio per infezione. Fra i fattori di rischio considerati dai vari gruppi figurano, tra gli altri, l'età inferiore a 25 anni, un partner nuovo o più di un partner sessuale negli ultimi tre mesi, l'utilizzo incostante del preservativo, la presenza di una cervicite mucopurulenta oppure di una fragilità dellaervice uterina e l'essere portatori di altre malattie a trasmissione sessuale. L'ACOG e i CDC raccomandano l'esecuzione degli esami colturali nelle donne ad alto rischio in gravidanza, ivi incluse quelle d'età inferiore a 25 anni, al momento della prima visita prenatale e durante il terzo trimestre.

Dimensioni del problema

Negli Stati Uniti, ogni anno l'infezione da chlamydia è responsabile del 25-50% dei 2,5 milioni di casi di PID, a sua volta causa importante di infertilità, gravidanze ectopiche e dolore cronico pelvico. Si stima che la prevalenza generale dell'infezione da chlamydia tra le donne in gravidanza negli Stati Uniti sia circa del 5%, ma tale percentuale varia in maniera considerevole (0-37%) a seconda dell'età e di altri fattori di rischio.

L'infezione durante la gravidanza aumenta il rischio di endometriti, sia dopo il parto che dopo un'eventuale interruzione volontaria di gravidanza. Il microrganismo è trasmesso al feto in oltre la metà dei parti; l'infezione neonatale provoca oftalmite neonatale e polmonite.

Accuratezza dei test di screening

Gli esami più specifici per la diagnosi di infezione da chlamydia nelle persone asintomatiche sono quelli colturali. È stato valutato che le colture uretrali e della cervice abbiano una sensibilità del 70-90% e una specificità del 100%.

Gli esami quali EIA e DFA sono stati quelli valutati con più attenzione: la specificità è risultata essere del 70-90% mentre la sensibilità sembra essere alta (97-99%). Risultati falsi positivi, con i test immunoenzimatici, possono essere generati da reazioni incrociate con la flora vaginale o con altri patogeni delle vie urinarie, ma la conferma di un test positivo utilizzando anticorpi bloccanti aumenta la specificità a quasi il 100%.

Anche quando si utilizzano test ad alta specificità, la probabilità che un risultato positivo sia indice di una reale infezione dipende dalla prevalenza della malattia nella popolazione in esame. Ipotizzando una sensibilità dell'80% e una specificità del 98%, il valore predittivo positivo di un test varia dall'82%, quando la prevalenza dell'infezione da chlamydia è alta (10%) a solo il 45% in caso di prevalenza bassa (2%).

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi precoce dell'infezione da chlamydia nelle persone asintomatiche consente di iniziare la terapia antibiotica per eradicare il batterio; sono stati dimostrati, in diversi studi di coorte, i benefici dell'individuare e trattare le infezioni asintomatiche, durante la gravidanza, nelle donne ad alto

rischio, alla loro prima visita prenatale. Le donne infette sottoposte con successo a terapia con eritromicina hanno avuto tassi significativamente minori di parti prematuri, di rottura delle membrane e di basso peso alla nascita rispetto a quelle che, portatrici dell'infezione, non erano state trattate o in cui la terapia si era dimostrata inefficace. In uno studio il trattamento è risultato associato a diminuzione della mortalità perinatale. Benché sia difficile dimostrare un beneficio a lungo termine sulle sequele della malattia (quali per esempio infertilità e gravidanze ectopiche), uno studio clinico, recentemente condotto da un'associazione di prevenzione, ha evidenziato che la probabilità di ammalarsi di PID nell'anno seguente nelle donne ad alto rischio randomizzate per ricevere lo screening di routine per la chlamydia risultava ridotta del 50% (1% rispetto al 2,2%). In Svezia, i ricoveri per la PID sono diminuiti in concomitanza con l'intensificazione dello screening per la chlamydia, ma potrebbero aver contribuito in questo senso anche altri cambiamenti nel comportamento sessuale.

La terapia è efficace nell'eradicare l'infezione, ma tradizionalmente richiede un periodo d'assunzione dei farmaci sufficientemente lungo: un ciclo di 7 giorni di tetraciline o di doxiciclina cura a breve termine il 92-100% delle donne. La terapia con una dose singola di azitromicina è efficace come la doxiciclina e potrebbe rappresentare una valida alternativa nei casi in cui si teme la mancanza di aderenza alla terapia.

I benefici della diagnosi precoce sono limitati dagli alti tassi di reinfezione e di insuccessi della terapia in determinate popolazioni. Questi insuccessi sono in genere dovuti al mancato trattamento dei partner sessuali, alla scarsa aderenza alla terapia e alle reinfezioni.

Profilassi oculare nei neonati

Il 20-50% di tutti i bambini nati da madri infettate sviluppano la congiuntivite da chlamydia. I dati relativi ai benefici della profilassi oculare da eseguirsi dopo la nascita con antibiotici topici (eritromicina, tetraciline o nitrato d'argento) allo scopo di ridurre l'incidenza dell'oftalmite da chlamydia del neonato sono controversi.

INDICAZIONI CLINICHE

Il trattamento dell'infezione da chlamydia in gravidanza comporta benefici sia per la madre che per il bambino. Data la bassa prevalenza nelle donne sposate o meno giovani non è raccomandato lo screening generalizzato. Visto che il principale beneficio in gravidanza è dato dalla possibilità di prevenire le complicanze perinatali e nel postpartum, l'esecuzione dello screening nelle donne ad alto rischio durante il terzo trimestre è probabilmente la strategia migliore e in grado di ridurre la probabilità di reinfezione prima del parto.

Malgrado la profilassi oculare sembri essere efficace nel ridurre la probabilità dell'oftalmite da chlamydia nel neonato, lo screening e il trattamento delle madri ad alto rischio potrebbero risultare strategie preventive più efficaci.

Lo screening di routine per la ricerca dell'infezione asintomatica da chlamydia è raccomandato durante l'esame obiettivo ginecologico per tutte le adolescenti sessualmente attive e nelle altre donne ad alto rischio di contrarre l'infezione. Fra le caratteristiche delle pazienti associate a un aumento della probabilità d'infezione figurano un'anamnesi positiva per malattie a trasmissione sessuale, l'aver cambiato o l'aver avuto più di un partner, l'età inferiore ai 25 anni, l'uso non sistematico di contraccettivi di barriera, l'ectopia della cervice e l'essere non sposati. Il rischio reale dipende dal numero di fattori di rischio e dall'epidemiologia locale dell'infezione.

B

Raccomandazioni

- Screening di routine per la ricerca dell'infezione asintomatica da chlamydia per tutte le adolescenti sessualmente attive e nelle donne ad alto rischio di contrarre l'infezione.
- Le donne in gravidanza ad alto rischio d'infezione, comprese quelle con meno di 25 anni, dovrebbero eseguire il test per la chlamydia.
- Non esiste sufficiente evidenza a favore o contro lo screening di tutte le donne in gravidanza.
- Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro la profilassi oculare al solo scopo di prevenire la congiuntivite da chlamydia.

B

C

INFEZIONI DA PROTOZOI

INFEZIONE DA TOXOPLASMA (273-287)

Causata da *Toxoplasma Gondii*. Questo microorganismo compie una parte del suo ciclo vitale nell'intestino del gatto, e quindi, una volta eliminato con le feci, può contaminare l'ambiente circostante.

Esistono tre modalità di contagio:

- ingestione diretta di oocisti sporulate contaminanti il suolo o certi alimenti (frutta, verdure);
- ingestione di carni di animali contenenti forme cistiche o pseudocistiche;
- infezione fetale per passaggio transplacentare di tachizoiti durante una prima-infezione materna.

Se contratta in gravidanza, può comportare gravi problemi fetali; l'infezione, trasmessa attraverso la placenta, può comportare danni al feto a carico del sistema nervoso, degli occhi e delle vie respiratorie.

La trasmissione alla gravida può avvenire attraverso verdure contaminate o carni crude infette, soprattutto di suini. Nella madre la malattia può essere del tutto priva di sintomi. La diagnosi è quindi legata alla positività degli anticorpi specifici per il protozoo. Una volta accertata la malattia in atto, la terapia è antibiotica, anche se non consente di escludere l'infezione fetale.

Dimensioni del problema

La toxoplasmosi è una delle infezioni più diffuse in tutto il mondo, sia negli animali che nell'uomo. Il ciclo del parassita si compie tra il gatto e altri piccoli mammiferi e l'uomo si inserisce in questo ciclo per gli stretti rapporti con il gatto, o perché consuma carni crude o poco cotte o per ingestione di sporocisti, che accidentalmente contaminano frutta o verdure. La trasmissione interumana dell'infezione, con l'eccezione di rari casi secondari ad emotrasfusioni (il *Toxoplasma* può sopravvivere nel sangue intero citrato e conservato a 4°C per 50 gg.) o a trapianti d'organo, non è ammessa se non per via transplacentare dalla madre al feto in corso di parassitemia e cioè nello stadio acuto di infezione toxoplasmica in gravidanza; questo non è però un evento frequente.

In Italia l'incidenza della patologia da toxoplasmosi connatale è stata valutata intorno a 1-2/1000 parti.

Ciò deriva anche dal fatto che negli adulti l'infezione toxoplasmatica è estremamente diffusa: l'80-85% delle donne in età feconda risulta aver superato l'infezione, decorsa in modo asintomatico, e quindi sono immuni.

La condizione indispensabile per la trasmissione del toxoplasma al feto è l'esistenza di una fase parassitemica che normalmente è presente solo durante la prima infezione. La parassitemia dura relativamente poco e ciò spiega in parte come non tutte le gravide affette da malattia acuta partoriscono figli colpiti dall'infezione.

È Importante il periodo gestazionale in cui viene contratta l'infezione:

- nel *primo mese di gravidanza* il rischio è praticamente nullo perché il toxoplasma non penetra nell'uovo; nei *mesi successivi del primo trimestre* si ha un rischio modesto di infezione fetale, ma un'elevata gravità dell'eventuale malattia nel nascituro spesso si conclude con la morte in utero;
- nel *secondo trimestre* il rischio di trasmissione dell'infezione della madre al feto è valutato intorno al 50%;
- nel *terzo trimestre* la possibilità di infezione fetale è molto elevata (intorno all'80%), ma l'eventuale malattia del nascituro è di ridotta gravità.

La spiegazione della maggiore incidenza dell'infezione nel terzo trimestre di gravidanza rispetto ai trimestri precedenti risiede nel progressivo aumento della permeabilità funzionale placentare al toxoplasma. La minore gravità della malattia si spiega con la maggiore maturità del feto e con l'aumento della permeabilità anticorpale dalla madre al nascituro, cui consegue un effetto protettivo su quest'ultimo.

Una statistica Europea, condotta su 6000 donne che si sono infettate in gravidanza, ha dato i seguenti risultati:

- 3600 bambini nati sani;
- 1500 bambini apparentemente sani alla nascita che hanno mostrato segni clinici e sierologici di infezione a distanza di sei mesi;
- 900 bambini hanno mostrato segni di malattia già alla nascita.

Quindi all'infezione toxoplasmica di una gravida possono conseguire i seguenti eventi:

- morte fetale
- neonato con malattia in atto
- neonato con reliquati
- neonato apparentemente sano
- neonato sano

Il verificarsi dell'una o dell'altra di queste evenienze dipende dalla virulenza e dalla carica dell'agente patogeno, dall'epoca di gravidanza in cui avviene l'infezione intrauterina, dalle difese naturali della madre, dalle cure eventualmente seguite.

Nella *fetopatia toxoplasmatica*, anche se asintomatica, vi è tendenza al parto prematuro ed ad un certo grado di ritardato accrescimento intrauterino. Di solito il feto malato viene abortito ma, quando il bimbo nasce vivo, può presentare una associazione di due o più dei sintomi seguenti: epatosplenomegalia, ittero, trombocitopenia con esantema emorragico, idrocefalia, atrofia cerebrale, calcificazioni intra-craniche, corioretinite, intorbidamento dei mezzi diottrici, cataratta, microftalmia. Con una certa frequenza emerge una tetrate sintomatologica caratterizzata da idrocefalo, lesioni oculari (corioretinite, cataratta, microftalmia), fenomeni neurologici e psichici (paralisi, convulsioni, oligofrenia), calcificazioni endocraniche. Vi sono anche delle forme silenti, forse legate a contagio tardivo, nelle quali dopo sei-sette mesi di vita, in concomitanza con l'esaurirsi degli anticorpi materni, si manifestano lesioni soprattutto di tipo corioretinitico. Sono infine descritte forme acute da contaminazione avvenuta verso la fine della gravidanza e caratterizzate da ittero, epatosplenomegalia, porpora, anemia eritroblastica a decorso rapidamente evolutivo e letale.

Le gravidanze successive a quella esitata con neonato affetto da toxoplasmosi congenita sono esenti da rischio per la presenza di anticorpi anti-toxoplasmici nella madre (dogma di Sabin).

Accuratezza dei test di screening

I tests a disposizione sono di quattro tipi:

- tests che utilizzano il toxoplasma intero: dye-test, immunofluorescenza indiretta (I.F.), agglutinazione diretta (A.D.);
- tests che utilizzano l'antigene pesante (corpuscolato) da lisati di toxoplasmi variamente ottenuti;
- tests che utilizzano l'antigene leggero (solubile) derivato da lisati toxoplasmici ottenuti con metodiche varie;
- tests per la ricerca dell'antigene/i toxoplasmici evidenziabili nel siero di soggetti con infezione recente;
- metodiche PCR per la ricerca del Toxoplasma nel liquido amniotico.

Il test sierologico di screening potrebbe essere quello dell'I.F. L'A.D. è una valida alternativa purchè venga eseguita prima e dopo trattamento del

siero in esame con 2-ME per eliminare eventuali agglutinine naturali causa di falsi positivi.

Lo studio del neonato prevede la ricerca degli anticorpi specifici di tipo IgM nel sangue prelevato dal cordone ombelicale al momento della nascita. Questi anticorpi, se presenti, sono sicuramente di origine fetale, ovvero sintomo di avvenuta infezione transplacentare del feto in quanto incapaci di superare il filtro placentare contrariamente agli anticorpi di tipo IgG, almeno a placenta integra. Nel caso invece di lacerazione placentare, il sangue materno può entrare nel circolo fetale. In questi casi è opportuno determinare, oltre alle IgM, anche le IgA nel sangue funicolare. L'aumento di entrambe le immunoglobuline è indice di travaso di sangue materno-neonatale. L'esame sarà allora ripetuto dopo una decina di giorni; se si documenta diminuzione delle sole IgA si conclude per travaso di sangue materno, mentre la persistenza o l'aumento di IgA e IgM depone per infezione intrauterina in quanto le IgM di origine materna hanno una emivita di 5 gg.

In tempi più lunghi si può ugualmente pervenire alla diagnosi valutando l'evoluzione anticorpale delle IgG specifiche mediante esami ripetuti ad intervalli mensili.

Efficacia della diagnosi

In caso di Toxoplasmosi contratta in gravidanza, una diagnosi tempestiva e uno altrettanto tempestivo trattamento antibiotico, possono ridurre il rischio di danno fetale.

Sotto questo profilo è dimostrata una immunità acquisita verso il toxoplasma la cui espressione umorale è costituita dalla comparsa di anticorpi specifici, appartenenti a differenti classi immunoglobuliniche come risposta dell'organismo all'infezione. Le immunoglobuline della classe IgM compaiono per prime e possono essere titolate in un arco di tempo di tre-sei mesi con una latenza media dall'infezione di una settimana.

La massima risposta anticorpale, nella maggioranza dei casi, si ha verso la seconda-terza settimana di infezione. Gli anticorpi della classe IgG che raggiungono un massimo verso la fine del secondo mese, rimangono a titolo costante per un periodo di tempo variabile, sei mesi - due anni, e poi lentamente decrescono senza mai scomparire del tutto.

L'andamento tipico anticorpale è quello descritto, ma si possono osservare due forme particolari:

- la prima caratterizzata da rapida produzione di IgM e breve loro permanenza (un mese) forse per repressione da precoce ascesa delle IgG;
- la seconda con lento incremento delle IgM che si mantengono elevate oltre il primo mese ed evidenziabili per circa un anno accanto a livelli piuttosto bassi delle IgG.

Uno studio di screening, eseguito in epoca pre-concezionale, consente di dividere la popolazione femminile esaminata in due gruppi:

- il primo gruppo con titoli anticorpali uguali o maggiori di 10 U.I. e quindi protetto nei confronti dell'infezione toxoplasmica. Le donne appartenenti a questo gruppo, nel corso di una gravidanza, non necessitano di ulteriori controlli per la toxoplasmosi;
- il secondo gruppo comprende donne non protette nei confronti dell'infezione ovvero con titoli anticorpali sierici inferiori a 10 U.I.

Queste ultime, selezionate dallo screening come donne a rischio, dovranno essere informate circa le modalità dell'infezione, dei pericoli dell'infezione in gravidanza e della necessità di essere sottoposte ad uno studio sierologico mensile per la ricerca degli anticorpi specifici anti-toxoplasma. Questo controllo ha lo scopo di cogliere anche quei rari casi che decorrono con rapida evoluzione delle IgM.

Nel caso che pervenga all'osservazione una donna gravida della quale non sia noto lo stato anamnestico immunitario e che presenta anticorpi specifici della classe IgG con titolo superiore a 10 U.I., la ricerca delle IgM specifiche può essere dirimente per la conferma di infezione recente. Tuttavia il mancato riscontro delle IgM non esclude che si possa essere in fase precoce d'infezione perchè esistono casi in cui si ha rapida produzione e rapida scomparsa delle IgM che già dopo un mese non sono più rilevabili.

Trattamento

La spiramicina (Rovamicina) risulta particolarmente indicata nell'infezione della donna in gravidanza. Il farmaco è attivo, sprovvisto di effetti teratogeni e in grado di permeare bene la placenta raggiungendo forti concentrazioni nel feto.

La dose è di 50 mg/Kg/die per cicli mensili interrotti da 10 gg di sospensione, per tutta la gravidanza.

La spiramicina è un antibiotico macrolide provvisto di azione batteriostatica o battericida a seconda delle dosi impiegate; la sua azione si esplica per inibizione delle sintesi proteiche a livello ribosomiale.

Nella toxoplasmosi congenita, anche se sintomatologicamente silente, la terapia si avvale della pirimetamina alla dose di 0.5mg/Kg/die in due somministrazioni e di un sulfamidico alla dose di 75-100mg/Kg in 4 somministrazioni al giorno associati ad acido folinico alla dose di 10 mg/die. La cura sarà proseguita per più cicli di 20-30 gg intervallati da 15 gg di sospensione. L'associazione sulfamidici-pirimetamina risulta assai efficace perché sinergica in quanto i sulfamidici sono batteriostatici che svolgono azione competitiva nei confronti dell'acido para-amino-benzoico utilizzato per la sintesi dell'acido folico, che nei protozoi viene sintetizzato a livello endocellulare mentre la pirimetamina inibisce la diidrofolic reduttasi del toxoplasma. In questo modo si ha un blocco sequenziale di tale via metabolica con effetto antiparassitario. Anche il trimetoprim agisce come inibitore competitivo della diidrofolic reduttasi e ciò spiega i buoni risultati ottenuti con l'impiego del co-trimossazolo.

INDICAZIONI CLINICHE

Protocollo diagnostico

Nelle donne in età fertile i livelli di sieropositività, secondo i dati della letteratura nazionale, sono compresi tra il 30-42%. Poiché un numero elevato di donne affrontano la gravidanza senza una adeguata copertura anticorpale, si ritiene necessaria l'applicazione di un attento programma di prevenzione e sorveglianza che preveda uno screening preconcezionale (dosaggio di IgG ed IgM specifiche anti toxoplasma). In caso di sieronegatività la donna è considerata "a rischio".

Screening di I livello

Dosaggio delle IgM specifiche

Le IgM compaiono precocemente a 10-12 giorni dall'infezione; raggiungono il plateau dopo 2-4 settimane. Nel 72% dei casi risultano ancora rilevabili dopo 9-10 mesi e possono mantenersi a basso titolo anche per più di un anno. Le IgM hanno un importante significato di allarme, ma non possono essere considerate un marker certo di fase acuta dell'infezione.

Dosaggio delle IgG specifiche

Gli anticorpi IgG compaiono normalmente nella seconda settimana dopo l'infezione; raggiungono il picco dopo 2-3-mesi. Calano entro 1-2 anni.

Persistono a titoli bassi anche per tutta la vita. Il titolo può risalire in caso di un nuovo contatto con *Toxoplasma Gondii* o di riattivazione:

- nel I° caso non ci sarà aumento né delle IgM né delle IgA;
- nel II° caso è possibile un incremento delle IgA.

Screening di II livello

Dosaggio delle IgA e dell'avidità delle IgG

Nella gravida, quando vi è un sospetto di infezione recente o in atto, documentato dalla presenza delle IgM, è necessario procedere con ulteriori indagini di II° livello. Il dosaggio delle IgA specifiche e il test di avidità delle IgG consentono nella maggior parte dei casi di confermare o meno l'eventuale infezione e di datare il probabile momento del contagio, su un unico prelievo, consentendo risparmio di tempo, di risorse e di inutili ansie della gravida.

Dosaggio delle IgA specifiche

La produzione delle IgA è incostante, ma di solito inizia dopo la sintesi delle IgM e prima delle IgG. Inizialmente vi è un rapido incremento e successiva riduzione entro il 6°-9° mese, più precocemente delle IgM. La presenza contemporanea di IgA e di IgM permette di diagnosticare con discreta affidabilità una toxoplasmosi recente, acquisita negli ultimi sei mesi.

Test dell'avidità delle IgG specifiche

Si ritiene che il test dell'avidità delle IgG sia a tutt'oggi il metodo migliore per affrontare il problema della datazione dell'infezione e per ridurre il ricorso alla funicolocentesi. Il concetto di avidità è basato sul presupposto che in corso di prima infezione gli anticorpi che si formano abbiano poca affinità con l'antigene toxoplasmico con cui vengono a contatto. I legami risultano quindi deboli e sono facilmente rimossi dal lavaggio con urea. La percentuale di avidità delle IgG sarà tanto più bassa, tanto più recente potrà essere l'esordio dell'infezione. La letteratura internazionale è concorde nel ritenere che valori tra 0-15% di avidità siano da ascrivere alle infezioni acute contratte da non più di tre mesi.

Screening di III livello

Quando nella donna gravida, al 1° controllo si rileva la presenza di IgM associato o meno a valori bassi di avidità delle IgG (< 30%), è consigliabile eseguire un test di 3° livello. Dosaggio di IgM ed IgA su sangue cordonale:

il campione di sangue cordonale viene ottenuto mediante funicolocentesi, eseguibile tra la 20a -28a settimana di gestazione (diagnostica invasiva non esente da potenziale rischio di lesioni fetali ;2%). Toxo-PCR: l'utilizzazione di metodiche PCR eseguite su liquido amniotico costituisce un test più sofisticato per accertare un possibile contagio fetale in madre con infezione recente o in atto.

Raccomandazioni

- La donna sieronegativa deve essere considerata "a rischio".
- Le IgM hanno un importante significato di allarme, però non possono essere considerate un marker certo di fase acuta dell'infezione.
- Valori tra 0-15% di avidità delle IgG sono riferibili ad infezioni acute avvenute da non più di tre mesi.

A

Interpretazione clinica dei risultati

Spesso la donna si sottopone per la prima volta al test per la ricerca degli Ab anti-toxoplasma a gravidanza iniziata, per cui l'interpretazione dello status sierologico può essere complessa e critica, pertanto la datazione presenta maggiori difficoltà soprattutto nei casi IgM e IgG positivi al primo controllo.

- 1) **IgM e IgG negative.** Soggetto non immune: la donna gravida dovrà essere monitorata fino al parto.
- 2) **IgM negative ed IgG positive** con titolo < di 300 UI. Soggetto immune: infezione di vecchia data.
- 3) **IgM negative con IgG positive** ad alto titolo > di 300 UI. Soggetto immune: l'infezione è avvenuta da più di un anno.
- 4) **IgM presenti e IgG negative.** Può significare una infezione molto recente: la positività delle IgM potrebbe però essere dovuta ad anticorpi naturali. Effettuare un 2° controllo dopo 15 gg. per valutare l'eventuale comparsa delle IgG che confermerebbe l'infezione toxoplasmica con la sieroconversione.
- 5) **IgM presenti e IgG positive.** Può trattarsi di una toxoplasmosi in fase acuta o recente oppure di una forma pregressa con persistenza di una "coda" di IgM e/o anticorpi naturali. La datazione della malattia è facilitata da alcune indagini di 2° livello eseguite sullo stesso campione di siero quali:
 1. La determinazione di IgA, la cui presenza indica un'infezione recente inferiore a sei mesi.
 2. Il test dell'avidità delle IgG:

- a. se il valore dell'avidità è superiore al 30% si tratta di una infezione pregressa databile oltre quattro mesi;
- b. se l'avidità è debole (0-20%) o in zona grigia (20-30 %) è probabile che si tratti di infezione molto recente soprattutto se l'avidità è < 10%. In questi casi è consigliabile eseguire indagini di 3° livello.

TERAPIA NELLA GESTANTE

- **1ª scelta: spiramicina "rovamicina"**
cicli di almeno 4 settimane ripetibili con intervalli di 15 giorni;
- **2ª scelta o in aggiunta dopo funicolocentesi positiva:
pirimetamina + sulfamidici**
cicli di 30 giorni ripetibili con intervallo di 15 giorni;
- **3ª scelta: cotrimoxazolo - clindamicina - josamicina - solo sulfamidici.**

SCHEMI

- Prima infezione certa o presunta:
 - *Primo trimestre*
spiramicina ininterrottamente fino alla fine della 12° settimana continuare come in secondo e terzo trimestre.
 - *Secondo e terzo trimestre*
almeno 2 cicli di pirimetamina + sulfamidici + acido folinico eventualmente alternati con cicli di spiramicina.
- Prima infezione sospetta in attesa di dati certi:
spiramicina in qualunque epoca di gravidanza; sospendere la terapia in caso di sospetto non confermato.

INFEZIONI VIRALI

HERPES GENITALE (288-307)

È la più comune malattia a trasmissione sessuale e interessa quasi 100 milioni di individui nel mondo. Le donne sono colpite quattro volte più degli uomini. L'infettività è molto elevata; in particolare, il virus si trasmette più facilmente dall'uomo alla donna. Lo screening di routine per l'infezione da

virus Herpes simplex genitale (HSV), effettuato tramite le colture virali e altri test non è raccomandato nelle persone asintomatiche e nemmeno nelle donne in gravidanza. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esecuzione dell'esame nelle donne in cui, durante il travaglio, si riconoscano i segni delle lesioni genitali attive da HSV.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Academy of Pediatrics, la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e l'Infectious Disease Society of America sconsigliano l'esecuzione delle colture di routine nelle donne in gravidanza asintomatiche. Tutti i quattro gruppi consigliano invece un attento esame di tutte le donne al momento del parto e l'esame culturale delle lesioni attive, con esecuzione del parto cesareo nel caso l'esame clinico sia positivo.

Dimensioni del problema

Ogni anno negli USA 200.000-500.000 persone, in maggioranza adolescenti e giovani, sviluppano l'infezione primaria da virus Herpes simplex genitale (HSV); un numero di individui compreso tra 25 e 31 milioni è inoltre cronicamente infetto. Entrambi i ceppi di HSV, il tipo 1 (HSV-1) e il tipo 2 (HSV-2), possono causare malattia a livello genitale, ma è l'HSV-2 che provoca la maggioranza delle infezioni genitali recidivanti.

Molte infezioni da HSV-2 decorrono in maniera asintomatica e vengono individuate solo a causa della sierconversione: il 16% della popolazione adulta è HSV-2 positiva. Nelle donne in gravidanza il tasso di herpes genitale è di 8 ogni 1000 nati vivi. La maggior parte (82-87%) delle infezioni neonatali avviene durante il parto, le altre in utero e nel postpartum. Un quarto dei neonati sviluppa la malattia disseminata e un terzo l'encefalite. Anche in presenza di una terapia antivirale adeguata, la mortalità per i neonati con malattia sistemica è del 57% mentre è del 15% per quelli che contraggono l'encefalite.

Nei neonati con malattia apparentemente limitata alle mucose il decesso o i deficit permanenti sono rari, mentre altre complicanze, come convulsioni o deficit visivi sono presenti in circa il 5%.

Accuratezza dei test di screening

L'anamnesi e l'esame obiettivo non sono adeguati per lo screening per l'infezione genitale attiva (quindi contagiosa) o latente da HSV, dato che la maggior parte delle persone infette è asintomatica; le manifestazioni cliniche

possono essere facilmente confuse con quelle causate da altri agenti che causano ulcere genitali e la propagazione virale, associata alle recidive di malattia, può decorrere in maniera asintomatica.

Il test più comunemente impiegato per individuare l'infezione genitale da HSV è la coltura virale; la sensibilità di questo esame, influenzato dalla carica virale al momento dell'esecuzione del prelievo, è tuttavia variabile. La carica virale, durante il periodo asintomatico di propagazione dell'infezione, è 10-100 volte minore rispetto a quanto avviene nella recidiva sintomatica.

Metodi più recenti sono i test immunoenzimatici (EIA), la polymerase chain reaction (PCR) e l'ibridazione del DNA; i primi due mostrano una concordanza superiore al 93% con i risultati colturali in test eseguiti su donne sintomatiche, e in uno studio eseguito su donne asintomatiche in gravidanza la PCR ha dimostrato una concordanza del 100% con i test colturali.

La percentuale di positività dello screening con test colturale, quando eseguito in donne in gravidanza asintomatiche, è abbastanza bassa: in studi di larga scala l'HSV è stato isolato, al momento del parto, solo nello 0,2-0,35% delle volte.

Un esame colturale positivo non significa necessariamente che il neonato verrà contagiato al momento del parto. Il rischio di acquisire l'infezione da herpes neonatale da una donna asintomatica in fase di riattivazione e propagazione virale, è minore del 5%, mentre se la madre è al primo episodio di malattia genitale tale percentuale sale al 33%. I test anticorpali sono in grado di distinguere le persone HSV positive e negative e quindi possono essere utilizzati per individuare i portatori sani con rischio potenziale di trasmettere la malattia e, allo stesso modo, le persone suscettibili all'infezione primaria.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La diagnosi di infezione da HSV negli individui asintomatici non in gravidanza, sarebbe utile se esistesse un trattamento capace di eradicare l'HSV latente oppure di prevenire la trasmissione ai partner sessuali riducendo o limitando la propagazione virale. Attualmente non esiste alcuna terapia eradicante; l'acyclovir per via orale, assunto con continuità o a cicli, è in grado di ridurre la propagazione del virus, il tempo di guarigione delle lesioni e i sintomi locali e sistemici durante l'infezione da HSV genitale sia all'insorgere del primo episodio sintomatico sia durante le recidive. Assunto di continuo per più di quattro anni l'acyclovir orale ha effetti collaterali minori e causa solo in maniera minima l'insorgenza di ceppi virali resistenti, in indi-

vidui normali ed immunocompetenti. Nonostante i benefici dell'acyclovir sulla guarigione delle lesioni e sulla propagazione virale in individui sintomatici, questo farmaco non si è dimostrato in grado di prevenire o ridurre la trasmissione di malattia ai partner sessuali.

Durante la gravidanza il riconoscimento precoce di un'infezione attiva da HSV potrebbe essere della massima importanza perché rende possibile l'esecuzione del parto cesareo, riducendo l'esposizione del neonato al virus durante il transito nel canale del parto, sebbene le evidenze disponibili dimostrino che l'efficacia di tale intervento sia limitata. Piccole casistiche non controllate di donne sintomatiche, con colture positive durante le due settimane, prima del parto oppure con colture cervicali positive durante il travaglio, suggeriscono che esista un effetto protettivo del parto cesareo.

Nessuno di questi studi tuttavia differenzia le infezioni primarie dalle recidive, le quali hanno differenti tassi di trasmissione dell'HSV. Il parto cesareo chiaramente non è completamente protettivo dato che grandi casistiche di neonati infetti dimostrano che il 19-33% di questi erano nati con questa modalità. Le informazioni che riguardano l'efficacia della prevenzione della trasmissione dell'herpes neonatale da donne in gravidanza asintomatiche provengono da un grande studio di coorte in cui lo screening con i test di coltura virale era stato eseguito all'inizio del travaglio; tra i bambini partoriti da madri con colture positive, l'8% (1 su 13) di quelli nati con parto cesareo erano contagiati, in confronto al 14% (6 su 43) di quelli nati per via vaginale.

Pertanto non è ancora stato stabilito l'eventuale beneficio del parto cesareo, sia nelle donne sintomatiche sia in quelle asintomatiche.

Una recente analisi decisionale ha calcolato che, ammesso che il parto cesareo prevenga l'85% delle infezioni neonatali da HSV che seguono un parto per via vaginale, l'esecuzione di un attento esame obiettivo durante il travaglio per la ricerca dei sintomi e dei segni caratteristici dell'herpes genitale può ridurre al minimo il numero eccessivo di parti cesarei per ciascun caso di infezione da HSV evitato, in confronto con gli altri metodi di screening o con la non esecuzione dello screening stesso.

Lo screening sierologico può essere utile per la prevenzione dell'infezione primaria da HSV-2 durante la gravidanza. Uno studio ha sottoposto a screening le donne in gravidanza e i loro partner per la ricerca degli anticorpi contro l'herpes e ha trovato che il 10% (18 su 190) delle donne erano sieronegative con un partner positivo e quindi a rischio di contrarre l'infezione

primaria da HSV-2 durante la gravidanza; sette coppie su 18 hanno continuato ad avere rapporti non protetti prima di essere informate sui risultati dei test sierologici e una di queste si è sierconvertita durante la gravidanza.

Non sono stati effettuati studi che abbiano valutato l'efficacia di consigliare a tali coppie di astenersi dai rapporti sessuali o di utilizzare il preservativo regolarmente durante la gravidanza, allo scopo di prevenire l'herpes neonatale.

INDICAZIONI CLINICHE

Lo screening di routine per l'Herpes simplex genitale con le colture, la sierologia o altri test non è raccomandato nei soggetti asintomatici.

Lo screening di routine per l'infezione da Herpes simplex genitale con le colture di routine o la sierologia non è raccomandato neppure nelle donne asintomatiche in gravidanza; i medici dovrebbero però raccogliere un'accurata anamnesi sessuale in tutte le pazienti adolescenti e adulte.

Durante la prima visita prenatale, come parte integrante dell'anamnesi sessuale, i medici dovrebbero chiedere a tutte le donne in gravidanza se esse o i loro partner hanno mai avuto lesioni erpetiche genitali. Sulla scorta dei dati disponibili non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro la raccomandazione di utilizzare il preservativo o di astenersi dai rapporti sessuali nel corso della gravidanza in una donna che non ha mai avuto herpes genitale, ma il cui partner ha un'anamnesi positiva. Tale raccomandazione può comunque essere indicata sulla base di altre considerazioni, quali l'assenza di rischi per la salute e i potenziali benefici di tali comportamenti.

Sulla scorta dei dati disponibili, non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'esame di tutte le donne in gravidanza finalizzato a ricercare segni delle lesioni da HSV genitale attivo durante il travaglio, e conseguentemente l'esecuzione di un parto cesareo in coloro che presentano le lesioni.

Sulla scorta dei dati disponibili, inoltre, non è possibile formulare raccomandazioni a favore o contro l'utilizzo dell'acyclovir per via sistemica nelle donne in gravidanza con herpes recidivante allo scopo di prevenire le recidive in prossimità del termine.

Raccomandazioni

- Nelle gravide asintomatiche non è raccomandato screening di routine.
- Non esistono sufficienti raccomandazioni per consigliare alla gravida l'utilizzo del preservativo o l'astensione dai rapporti in caso di positività del partner.
- Non esistono sufficienti raccomandazioni per l'esecuzione di uno screening routinario a tutte le gravide per il riscontro di lesioni attive durante il travaglio e l'eventuale espletamento del parto con taglio cesareo.
- Non riscontrati sufficienti dati per consigliare l'utilizzo dell'acyclovir per via sistemica nelle donne in gravidanza con herpes recidivante.

VARICELLA (308-314)

Trasmessa per via inalatoria o attraverso le vescicole del soggetto infetto; l'incubazione va dai 10 ai 20 giorni. Se contratta in gravidanza può causare danni fetali, ma la situazione è molto diversa a seconda dell'epoca gestazionale: più grave nelle prime settimane, meno nelle fasi successive. Qualora una donna contragga la varicella nel corso del primo trimestre di gravidanza può verificarsi un maggior rischio di aborto o di malformazioni fetali. Se la varicella si verifica nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, il virus attraverso la placenta può contagiare il feto. Ne può derivare infezione del feto contrattata dal passaggio anche degli anticorpi materni. Se la donna manifesta la varicella pochi giorni prima del parto, il bambino può nascere sano, ma nei primissimi giorni può manifestare la malattia anche in forma molto grave; in questa circostanza infatti il bambino nascendo pochi giorni dopo l'infezione materna ha fatto in tempo a ricevere dalla madre il virus ma non gli anticorpi. È importante che la gestante non immune cerchi di evitare le possibili occasioni di contagio. Qualora il contagio avvenga, è utile quanto prima (entro le 72 ore) provvedere alla somministrazione di immunoglobuline specifiche.

È disponibile un vaccino.

Raccomandazioni

Le evidenze disponibili non consigliano la pratica vaccinale come mezzo di prevenzione della varicella in gravidanza.

HIV (315-334)

L'infezione con HIV colpisce prevalentemente soggetti in età fertile.

In Italia la trasmissione del virus tramite tossicodipendenza con aghi infetti rimane la principale causa di contagio fin dall'inizio dell'epidemia, ma nel contempo la via eterosessuale è diventata la seconda modalità di contagio. Negli ultimi dieci anni il rapporto maschi/femmine sieropositivi per tossicodipendenza è rimasto 4/1, mentre il progressivo trasferimento dell'infezione da maschi eterosessuali sieropositivi a giovani donne sane ha portato a 2/1 il rapporto fra donne/maschi che si sono infettati per via eterosessuale. Attualmente tre nuovi casi su quattro sono donne.

Le donne in gravidanza dovrebbero eseguire lo screening non appena a conoscenza del proprio stato e la ripetizione del test potrebbe essere indicata in prossimità del parto per quelle ad alto rischio d'infezione. Quando non sia noto lo stato sierologico della madre, le linee guida del PHS e dell'AAP consigliano al personale sanitario di spiegare alla donna i benefici per il bambino e quindi di ottenere il consenso per l'esecuzione del test.

Dimensioni del problema

Fino al luglio del 1995 negli USA erano stati registrati 5900 casi di AIDS attribuiti a trasmissione perinatale. Un programma di sorveglianza anonimo in 144 cliniche specializzate in servizi di pianificazione familiare ha evidenziato in 13 una prevalenza d'infezione superiore all'1%.

La probabilità di trasmissione verticale da madre a figlio è del 13-35%, ed è in parte direttamente proporzionale alla gravità della malattia nella madre. È difficile valutare se la gravidanza costituisca di per sé una causa di diminuite difese immunitarie che predispongano allo sviluppo di complicanze infettive, sia nella gestante sana sia in quella sieropositiva. Vi sono pochi studi che analizzano l'effetto della gravidanza sulla storia naturale dell'infezione da HIV. Nel 1985 fu segnalato lo sviluppo di AIDS in un terzo delle gravide HIV sieropositive nei due anni e mezzo successivi al parto, suggerendo quindi un profondo effetto di accelerazione della malattia. Da allora un solo studio prospettico su 102 gestanti HIV-positivo ha osservato una diminuzione più rapida dei linfociti CD4 in gravidanza rispetto a quanto osservato nei mesi successivi al parto nelle stesse pazienti. Questi due preoccupanti risultati sono però in contrasto con quelli di altri tre studi prospettici in cui la gravidanza è risultata ininfluente sulla progressione dell'immunodefici-

cienza. In studi italiani non si è osservato una progressione della malattia, né una maggiore incidenza di patologie infettive rispetto a quanto normalmente atteso. Uno studio Italiano ha analizzato la concentrazione di linfociti CD4 rilevati in modo longitudinale in 172 gestanti senza osservare una loro diminuzione durante il periodo gestazionale e nei sei mesi successivi al parto. La capacità del virus di inserire il suo genoma nello spermatozoo è altamente incerta ed, in vivo, non si è mai osservata la nascita di un feto infetto per trasmissione diretta del virus di origine paterna senza coinfezione materna. Inoltre il tasso di trasmissione materno-fetale di HIV non aumenta se anche il padre risulta sieropositivo, suggerendo l'assenza di un contributo paterno diretto alla trasmissione verticale. Non vi sono osservazioni che segnalino la presenza di HIV nel liquido follicolare o direttamente nell'ovocita. Diversi dati sperimentali concorrono all'ipotesi che cellule placentari infette siano all'origine della maggior parte delle infezioni fetali. Il virus HIV passa raramente la placenta fino alla 29a settimana di gravidanza ed i dati epidemiologici depongono per un contagio fetale tardivo, nella maggior parte dei casi durante il parto stesso.

Uno studio collaborativo europeo, su circa duemila coppie madre-bambino, a cui il gruppo multicentrico della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia ha contribuito, in oltre la metà dei casi, ha rilevato un tasso di trasmissione del 13%, mentre nei paesi africani vi sono dati che indicano tassi d'infezione fino al 36%. Questa considerevole differenza può dipendere dalla qualità delle osservazioni, dalla selezione delle pazienti, da fattori ambientali oppure, potenzialmente, dalla prevalenza di sierotipi virali con differente tropismo placentare. I fattori di rischio per trasmissione verticale dell'infezione sono stati esaminati in numerosi studi retrospettivi e prospettici i quali concorrono ad indicare che il tasso di trasmissione è in rapporto inversamente proporzionale al grado di immunodeficienza materna. L'espletamento del parto mediante taglio cesareo riduce di circa il 50% il rischio di infezione fetale, come si osserva dai dati preliminari sia di uno studio randomizzato italiano sia dalla metanalisi di tutti gli studi sulla trasmissione perinatale del virus.

Il virus viene escreto nel latte materno e l'allattamento al seno raddoppia il rischio di infezione neonatale costituendo un importante fattore di rischio per la trasmissione verticale dell'HIV dalla madre al neonato.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

Uno studio clinico controllato randomizzato con placebo, denominato ACTG 076, ha dimostrato che iniziare il trattamento con la ZDV tra la 14a e la 34a settimana di gestazione, proseguirlo durante il parto e, nei neonati per sei settimane, consente di ridurre in modo statisticamente significativo le infezioni da HIV perinatali (dal 25,5% al 8,3%) nel caso di bambini nati da madri sieropositive con infezione da HIV moderatamente sintomatica ($CD4 > 200/\mu l$).

Il tasso di trasmissione verticale nei nati da taglio cesareo è minore rispetto a quello osservato nei nati da parto vaginale. La somministrazione di Zidovudina (AZT) alla madre ed al bambino riduce il rischio di trasmissione verticale ed in questo caso si ritiene che il meccanismo protettivo operi mediante una riduzione della carica virale ematica e genitale materna. Entrambi questi interventi, uno ostetrico ed uno farmacologico, possono quindi concorrere a ridurre al minimo il rischio di infezione congenita nei nati da madre HIV-positiva. Queste due modalità di intervento preventivo si sono progressivamente diffuse nella pratica ostetrica del nostro paese. La pubblicazione dei risultati dello studio randomizzato franco-americano ACTG 076 sulla somministrazione profilattica di AZT nella madre e nel neonato con riduzione del 70% del tasso di trasmissione verticale ha indicato l'utilità della terapia antiretrovirale nel ridurre il rischio di infezione congenita. La riduzione della viremia materna ottenuta dall'inibizione della replicazione virale spiega solo in parte la diminuzione del tasso di infezione congenita suggerendo un effetto aspecifico dell'AZT verosimilmente mediato dal miglioramento della risposta immunitaria. Questa evidenza e l'efficacia delle terapie combinate antiretrovirali nel ridurre la replicazione virale e migliorare la conta linfocitaria indicano la possibilità di ridurre il tasso di trasmissione verticale al di sotto dell'8% osservato nelle donne dello studio ACTG 076 che avevano ricevuto il farmaco. In Francia l'uso profilattico di AZT o di terapie combinate ha ridotto il tasso di trasmissione verticale al di sotto del 5%.

Alle donne sieropositive va sconsigliato l'allattamento: una metanalisi degli studi di coorte ha stimato che tale pratica aumenta del 14% l'incidenza della trasmissione verticale. È comunque difficile stabilire in che misura la diagnosi precoce possa conseguire tali benefici. È difficile valutare gli effetti dello screening e degli interventi di informazione e consulenza sulla deci-

sione di avere una gravidanza, come dimostrato da uno studio americano in cui i tassi di gravidanza sono risultati simili nelle donne positive e negative all'HIV.

Nessuno dei numerosi studi pubblicati sugli esiti perinatali di donne HIV-positive ha mai segnalato una maggiore incidenza di malformazioni fetali e la segnalazione di una specifica sindrome malformativa da HIV non ha mai ricevuto conferma dai numerosi studi pubblicati sugli esiti perinatali delle pazienti HIV-positive.

INDICAZIONI CLINICHE

L'offerta sistematica del test a tutte le donne in gravidanza potrebbe essere raccomandata in considerazione delle preferenze delle pazienti, della maggiore facilità di esecuzione e della maggiore sensibilità, in confronto allo screening basato sulla prevalenza nella popolazione e sui fattori di rischio riferiti soggettivamente. È di fondamentale importanza adottare misure rigorose di controllo di qualità ed educazione del paziente per limitare i possibili effetti indesiderati di risultati indeterminati o falsamente positivi durante la gravidanza. Qualora non si conosca lo stato sierologico della madre, dopo averne ottenuto il consenso, si consiglia di eseguire il test in tutti i neonati di donne appartenenti a categorie ad alto rischio.

Il quadro epidemiologico italiano delinea due popolazioni femminili: quella che si è infettata per tossicodipendenza alcuni anni fa e quella con recente infezione per via eterosessuale. Nella prima corte la malattia è frequentemente sintomatica, mentre nella seconda l'infezione è latente e spesso non riconosciuta. Identificazione della sieropositività, terapia della immunodeficienza, profilassi della trasmissione verticale dell'infezione vanno affrontate diversamente in queste due popolazioni di donne HIV-positive. Le gravidanze di donne HIV-positive dovrebbero essere seguite presso centri che abbiano la possibilità di eseguire controlli seriati del numero di CD4, dell'antigenemia p24 e il controllo della viremia materna con PCR quantitativa. Particolare attenzione è da riservare allo studio della situazione polmonare: è frequente nelle gravide HIV-positive un interessamento polmonare da parte di virus o parassiti, in particolare da *Pneumocystis carinii*. La malattia è particolarmente insidiosa in gravidanza con elevata mortalità, pertanto nelle gestanti sieropositive è necessario iniziare la terapia specifica anche sulla base del solo sospetto diagnostico. Sospetto clinico, diagnosi tempesti-

va, immediato inizio della terapia sono necessari per offrire qualche possibilità di sopravvivenza. È importante ricordare che l'infezione da HIV è associata ad una maggior prevalenza di infezioni cervicali da HPV, con un aumento di otto volte del rischio di sviluppare tumore cervicale uterino. La prevenzione delle forme invasive prevede un Pap test semestrale in tutte le donne HIV-positivo eseguendo senza indugio colposcopia e biopsia di ogni lesione sospetta. Ragionevole, ma non di provata utilità, è la identificazione del genotipo HPV per mantenere controlli più serrati su pazienti con alto potenziale oncogeno (tipi 16,18 e 33). Un secondo provvedimento che può agire in modo sinergico al trattamento farmacologico nel limitare il rischio di infezione è l'espletamento del parto per via cesarea prima dell'inizio del travaglio. Tale importante provvedimento, non scevro di complicanze nelle donne HIV-positivo, riduce il rischio infettivo del 50% indipendentemente dal fatto che la madre riceva terapia antiretrovirale e da quali farmaci sia composta.

Raccomandazioni

- Si consiglia di eseguire, previo consenso, il test in tutti i neonati di donne appartenenti a categorie ad alto rischio di cui non si conosca lo stato sierologico.
- La prevenzione delle forme invasive prevede un Pap test semestrale in tutte le donne HIV-positivo con successiva colposcopia e biopsia di ogni lesione sospetta.
- Valutazione del genotipo HPV per mantenere controlli più serrati su pazienti con alto potenziale oncogeno (tipi 16, 18 e 33).
- Espletamento del parto con taglio cesareo.

Assistenza riproduttiva a coppie siero-discordanti per HIV

Problemi in corso di valutazione di cui esistono limitate evidenze scientifiche, che non è possibile tradurre in grado di raccomandazione:

Nelle coppie sierodiscordanti, il soggetto sieropositivo può trasmettere l'infezione al partner sano durante rapporti deliberatamente finalizzati al concepimento. Quando la donna è infetta dal virus HIV, indipendentemente dalla concomitanza dell'infezione nel maschio, il virus può essere trasmesso al feto durante la gravidanza o al parto. La scelta riproduttiva nei soggetti affetti da HIV presenta conseguentemente aspetti biologici, clinici ed etici

del tutto particolari. Il rischio infettivo per concepimento è funzione del rischio di contagio per singolo rapporto moltiplicato per il numero di rapporti consumati prima che abbia luogo la fecondazione. Il rischio di contagio per singolo rapporto dipende dall'infettività del soggetto sieropositivo e dalla recettività genitale del partner per il virus. La trasmissione sessuale del virus dal maschio alla femmina è comunque sempre più efficiente di quella dalla donna all'uomo.

Un importante problema biologico è ovviamente quello che riguarda la possibilità che il virus possa integrarsi nel genoma dello spermatozoo o rimanere adeso alla sua superficie potendo così penetrare nell'ovulo femminile al momento della fecondazione. Alcuni ricercatori hanno evidenziato mediante PCR in-situ la presenza del virus nell'epitelio germinativo testicolare, ma non negli spermatozoi maturi, suggerendo una diretta capacità del virus di infettare la linea germinale. Tali dati sono stati confutati da altre ricerche e tuttora non vi è sufficiente evidenza a favore o contro la possibilità che il virus HIV-1 sia in grado di infettare lo spermatozoo, presupposto per una trasmissione diretta dell'infezione dal maschio infetto alla progenie. Sotto il profilo epidemiologico non è comunque mai stata riportata la nascita di un bambino infetto da padre positivo senza coinfezione materna, né si registra un eccesso di infezioni congenite nei nati da madre sieropositiva, quando anche il padre è infetto con HIV. In ogni caso il concepimento comporta un rischio di contagio sessuale. Questo rischio è maggiore per la donna data la maggiore efficienza della trasmissione sessuale maschio-femmina probabilmente in relazione alla maggior carica virale nello sperma rispetto ai liquidi cervico-vaginali.

Nel caso di coppie formate da donna sieropositiva e maschio sano fortemente motivate ad avere un figlio nonostante i rischi di infezione congenita del nascituro, la fecondazione può essere raggiunta tramite la deposizione in vagina di sperma raccolto in un condom o per masturbazione senza alcun rischio di infezione per il maschio.

Assai più complesso è invece ottenere il concepimento nelle coppie HIV-discordanti per sieropositività maschile data l'elevata possibilità di infezione tramite sperma infetto. Un problema rilevante è quello di coppie sierodiscordanti con fattori di infertilità incompatibili con il concepimento mediante inseminazione per ostruzione tubarica o grave dispermia. La presenza di una grave infezione virale nel maschio trasmissibile contestualmente al concepimento alla donna sana, rende il problema etico ancora più complesso.

INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS (335-348)

L'infezione da citomegalovirus (CMV) interessa solo gli esseri umani e, nel soggetto infettato, il virus risiede nelle feci, nel sangue, nell'urina e nelle secrezioni vaginali, oro-faringee e cervicali. La malattia si trasmette tramite un contatto diretto con la persona infetta (raramente attraverso gli oggetti). Il più delle volte la malattia decorre con assenza di sintomi o con una sintomatologia modesta come una leggera febbre e senso di stanchezza. L'aver contratto la malattia non produce immunità. Infatti, cessata la fase di attività del virus, il citomegalovirus assume una stabilità latente all'interno dell'organismo. In una situazione in cui le difese immunitarie siano insufficienti, il virus può riattivare.

Dimensioni del problema

Il CMV in gravidanza è estremamente frequente, ma il prodotto del concepimento può essere danneggiato in maniera grave molto di rado.

Il test è di difficile interpretazione e non è facile capire a quando risale la malattia, se è un nuovo episodio oppure se si tratta di una forma latente e/o cronica.

L'esecuzione dell'esame nelle settimane successive al primo trimestre non apporta effettivi benefici nella gestione della gravidanza fisiologica.

Le persone infettate, nonostante la presenza di anticorpi, per lungo tempo eliminano il virus con la saliva e con le urine.

L'interesse in gravidanza per questo tipo di infezione è dovuto alla possibilità di trasmissione dell'infezione dalla madre al feto. Questa può avvenire soprattutto attraverso il sangue che, attraversando la placenta, può portare il virus dalla madre al feto.

L'infezione materno-fetale può avvenire soprattutto in caso di prima infezione materna (donna che viene a contatto per la prima volta con il virus), ma è anche possibile in caso di reinfezione, seppure con minore probabilità.

L'infezione fetale da Citomegalovirus non è solitamente causa di aborto o di malformazioni, ma può comportare una malattia a carico di vari organi fetali. Più frequentemente può causare ritardo di accrescimento intrauterino del feto, sofferenza epatica, microcefalia. Nei casi più gravi i bambini che contraggono effettivamente la malattia dalla madre possono morire a pochi mesi dalla nascita o riportare danni permanenti di variabile entità.

Nella donna in gravidanza è opportuno un controllo periodico degli anti-

corpi anti-CMV (analogamente a quanto si fa per Rosolia e Toxoplasmosi).

Un'eventuale prima infezione è segnalata dalla presenza di Anticorpi di tipo IgM. In tal caso per diagnosticare l'infezione fetale (l'infezione materna non sempre comporta l'infezione fetale) può essere necessario ricercare gli Anticorpi anti-CMV nel sangue fetale attraverso la funicolocentesi .

Ulteriori accertamenti saranno necessari sul neonato dopo la nascita.

Per l'infezione da CMV non esiste terapia; anche la possibilità di prevenzione risulta molto limitata, data la notevole diffusione del virus.

Raccomandazioni

Controllo periodico degli anticorpi anti-CMV in gravidanza.

B

EPATITI (349-360)

Forme principali di epatite, con riferimento all'agente etiologico:

Epatite A

L'agente etiologico è un enterovirus a RNA con tropismo elettivo per l'epatocita. La trasmissione del virus è tipicamente quella per via orofecale. L'infezione, dopo un periodo di incubazione oscillante fra le 2 e le 4 settimane, insorge in forma acuta e benigna con un decorso tra i 15 ed i 30 giorni. Non si osservano cronicizzazioni e non si creano situazioni di portatore. La trasmissione del virus è favorita da scarse condizioni igieniche personali ed ambientali. Nelle regioni di alta incidenza l'infezione viene contratta nella prima infanzia e ciò rende estremamente rara la possibilità di una trasmissione verticale materno-fetale, che quando avviene si verifica prevalentemente al momento del parto e quasi mai durante la gravidanza a causa della breve durata della viremia. Per l'epatite A esiste un vaccino ed è possibile comunque una protezione passiva in soggetti esposti al contagio, mediante somministrazione di immunoglobuline con alti titoli di anticorpi anti-HAV. È possibile la vaccinazione nel periodo pre-gravidico.

In gravidanza l'infezione è rara. La gravidanza non influisce sul decorso clinico della malattia, salvo casi di grave malnutrizione preesistente alla malattia stessa; sembrerebbe aumentare il rischio di parto pretermine quando l'infezione avviene nel III trimestre. Non vi è rischio documentato di

embriopatia ed è eccezionale la trasmissione dell'epatite al feto. L'infezione in prossimità del parto può viceversa determinare una trasmissione post-natale al neonato, che va in questi casi protetto con immunoglobuline ed isolato. L'allattamento, quando le condizioni fisiche della madre lo consentono, non è controindicato.

Epatite B

Malattia a trasmissione parenterale. Il periodo di incubazione è variabile da 40 a 180 giorni. La trasmissione del virus può essere di tipo orizzontale interumana o verticale da madre a figlio; proprio quest'ultima via di trasmissione è considerata da molti la causa preponderante del mantenimento dell'endemia in certe regioni. La trasmissione orizzontale avviene principalmente mediante contatto con sangue o emoderivati infetti e, anche se meno frequentemente, attraverso il contatto con altri liquidi biologici quali saliva, liquido seminale, secrezioni vaginali, latte materno. Le feci degli ammalati di solito non contengono il virus a meno che in esse non sia presente del sangue. La trasmissione verticale può avvenire durante la gravidanza, durante il parto o nel puerperio. Il passaggio transplacentare del virus è possibile durante tutta la gravidanza, ma si verifica in prevalenza nella sua seconda metà; tale modalità di trasmissione è però globalmente scarsa. La modalità di trasmissione verticale più frequente (madre-feto) è quella al momento del parto (connatale). Il feto si infetta mediante il contatto diretto con il sangue e le secrezioni materne ed è possibile anche uno scambio di sangue (trasfusione materno-fetale) attraverso la placenta che durante il parto può perdere parzialmente la sua funzione di barriera. Il rischio di infezione connatale è simile nel parto spontaneo ed anche nel taglio cesareo. Infine, ultima possibilità di trasmissione verticale è quella attraverso il latte materno nei primi giorni di vita; questa via di trasmissione seppure possibile sembra essere meno frequente. La trasmissione del virus è possibile anche per le pazienti portatrici sane del virus. Circa il 10% dei pazienti rimane HBsAg positivo per oltre sei mesi; di questi circa il 50% diviene portatore sano e l'altra metà sviluppa un'epatite cronica attiva; è importante rilevare inoltre che il virus B è stato correlato con l'insorgenza del carcinoma epato-cellulare.

Il test per individuare l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) permette di identificare gli individui che presentano in maniera attiva (acuta o cronica) il virus dell'epatite B (HBV) ed è raccomandato a

tutte le donne in gravidanza durante la loro prima visita prenatale. Nei più moderni protocolli di assistenza in gravidanza è previsto un controllo dell'HBsAg (un esame su sangue che se positivo dimostra la capacità infettiva) in tutte le donne sia alla prima visita che tra la 33a e la 35a settimana. Il test può essere ripetuto nel terzo trimestre di gravidanza nelle donne risultate inizialmente HBsAg negative ma ad aumentato rischio di contrarre l'infezione da HBV durante la gestazione. La ricerca dell'HBsAg ha il vantaggio di individuare non soltanto le madri affette da epatite B, ma anche quelle che sono portatrici sane del virus. Il neonato da donna HBsAg positiva deve subito iniziare il programma di vaccinazione per l'epatite B e va protetto con globuline iperimmuni. Se effettuata questa profilassi, non esistono controindicazioni all'allattamento al seno, a meno che esso sia da evitare per gravi condizioni generali materne. Lo schema vaccinazione più gammaglobuline può essere effettuato anche nella gravida HBsAg negativa qualora avesse avuto un contatto con sangue ed altri liquidi biologici di un soggetto HBsAg positivo. Non è necessario durante il ricovero né l'isolamento della madre né quello del neonato.

L'Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), l'American College of Obstetricians and Gynecologists, l'American Academy of Pediatrics, e l'American College of Physician (ACP), raccomandano di sottoporre tutte le donne in gravidanza al test per la ricerca dell'HBsAg durante la prima visita prenatale; il test può essere ripetuto durante il terzo trimestre se si sospetta la presenza di un'epatite acuta, se c'è stata un'esposizione al virus o se la donna ha comportamenti ad alto rischio come l'assunzione di droga per via endovenosa.

Nessuna importante organizzazione raccomanda lo screening generalizzato al di fuori della gravidanza.

Dimensioni del problema

Le infezioni che insorgono durante l'infanzia, pur rappresentando solo l'1-3% di tutti i casi, sono il 20-30% delle infezioni croniche; il rischio di sviluppare un'infezione cronica (stato di portatore) è quindi inversamente proporzionale all'età al momento del contagio: è pari all' 85-90% per i neonati infetti e scende rapidamente al 6-10% nei bambini più grandi e negli adulti. La probabilità di sviluppare l'HCC o la cirrosi dipende dalla durata dell'infezione cronica: si stima che per i neonati sia del 25% e per gli adulti del 15%.

Accuratezza dei test di screening

Il metodo principale per individuare l'infezione attuale (acuta o cronica) da HBV è l'individuazione dell'HBsAg: si calcola che i test immunologici abbiano una specificità e una sensibilità superiori al 98%. L'eliminazione spontanea dell'HBsAg in pazienti con pregressa infezione cronica da HBV avviene con una frequenza di circa l'1% per anno.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

I dati disponibili confermano che, nelle donne in gravidanza, la diagnosi precoce di portatrice di HBsAg può prevenire l'infezione nel neonato. Studi clinici controllati, uno studio di coorte e rilevazioni ripetute periodicamente hanno dimostrato che il vaccino dell'epatite B, solo o in combinazione con immunoglobuline antiHBV (HBIG), è efficace nel prevenire lo sviluppo di un'infezione cronica nei neonati di madri HBsAg positive. Il vaccino, associato ad una singola dose di HBIG somministrata entro 12 ore dalla nascita, è in grado di prevenire l'infezione cronica da HBV nel 75-95% dei casi, mentre, se somministrato da solo, ha un'efficacia del 65-96%.

Studi recenti, condotti presso la popolazione urbana e le minoranze, hanno dimostrato che, se si limita l'esecuzione del test ai gruppi ad alto rischio viene individuato solamente il 35-65% delle madri HBsAg positive. Si ritiene che molte donne a rischio non vengano testate perché la loro storia sessuale o di consumo di droghe non viene comunicata agli operatori sanitari, oppure perché questi ultimi non sono sufficientemente informati sulle modalità di trasmissione perinatale dell'HBV e sulle strategie preventive consigliate.

La ricerca dell'HBsAg in tutte le future madri, è la strategia migliore per ridurre la trasmissione perinatale dell'HBV.

Lo screening per l'infezione da HBV di tutte le donne in gravidanza va senz'altro considerato un intervento efficace, dato che il vaccino da solo risulta essere meno efficace nel prevenire l'infezione da HBV nei neonati di madri HBsAg positive rispetto a quando viene somministrato in associazione con le HBIG.

INDICAZIONI CLINICHE

Tutte le donne in gravidanza durante la loro prima visita prenatale dovrebbe essere sottoposte a screening per la ricerca dell'antigene di superficie del

virus dell'epatite B (HBsAg) allo scopo di individuare i casi di infezione attiva (acuta o cronica) da HBV.

È possibile ripetere il test nel terzo trimestre nelle donne inizialmente HBsAg negative in cui si sospettano comportamenti ad alto rischio, come l'utilizzo di droghe per via endovenosa, o il contatto con il virus dell'epatite B. I bambini che nascono da madri HBsAg positive dovrebbero ricevere immunoglobuline antiHBV (HBIG) (0,5 ml) intramuscolo entro 12 ore dal parto; il vaccino per l'epatite B dovrebbe essere somministrato a dosaggio adeguato per via intramuscolare contemporaneamente alle HBIG in una diversa sede di iniezione. La seconda e la terza dose del vaccino dovrebbero essere somministrate dopo 1 mese e dopo 6 mesi dalla prima dose.

Le dosi di vaccino somministrate ad un bambino nato da una madre HBsAg positiva variano rispetto a quelle somministrate ai neonati di donne HBsAg negative secondo il tipo di vaccino utilizzato. I bambini nati da madri di cui non è noto lo stato sierologico al momento del parto dovrebbero ricevere il vaccino entro 12 ore dal parto con le stesse modalità dei bambini nati da madri HBsAg positive; contemporaneamente si dovrebbe eseguire il test sulla madre, e, nel caso risultasse positiva, il bambino dovrebbe ricevere le HBIG il prima possibile ed entro sette giorni dal parto.

Le persone che hanno contatti (sessuali o familiari) con donne HBsAg positive in gravidanza dovrebbero essere vaccinate oppure esaminate per rilevarne la suscettibilità all'infezione da HBV e quindi vaccinate se il caso lo richiede.

La decisione di eseguire test prevaccinali dovrebbe essere presa sulla base di valutazioni costo-efficacia.

Raccomandazioni

- Alla prima visita in gravidanza richiedere screening per la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg).
- Lo screening di routine per l'infezione da HBV nella popolazione generale non è raccomandato.

A
D

Epatite C

Le caratteristiche epidemiologiche del virus C sono analoghe a quelle del virus B. Analogamente al virus B il rischio di infezione neonatale è massimo quando la mamma si ammala nel III trimestre. Non esiste alcun mezzo specifico di prevenzione.

Epatite Delta

La trasmissione perinatale del virus delta si verifica raramente. L'agente delta è incapace di replicarsi e trasmettersi in assenza del virus B. La sovra-infezione da virus delta determina l'evoluzione dell'epatite verso la cronicizzazione e la cirrosi, con conseguente riduzione della fertilità.

ROSOLIA (361-370)

Lo screening di routine per valutare la suscettibilità alla rosolia mediante l'anamnesi della vaccinazione ed esami sierologici è raccomandato in tutte le donne in età fertile in occasione della prima visita medica. A tutte le donne suscettibili non gravide andrebbe proposta la vaccinazione per la rosolia, mentre le donne suscettibili in gravidanza dovrebbero essere vaccinate immediatamente dopo il parto. Un'alternativa ugualmente accettabile per le donne non gravide in età fertile consiste nell'offrire la vaccinazione per la rosolia senza effettuare lo screening.

L'American Academy of Family Physicians raccomanda di sottoporre a test per gli anticorpi della rosolia tutte le donne in età fertile in mancanza di dati relativi all'immunità. L'AAP, ACOG, e ACIP raccomandano di eseguire lo screening sierologico prenatale o antepartum in tutte le donne in gravidanza di cui non è noto lo stato immunitario e la vaccinazione in puerperio delle donne suscettibili.

La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination raccomanda lo screening sierologico delle donne in età fertile, con vaccinazione delle donne non gravide sieronegative immediatamente e con vaccinazione delle donne in gravidanza sieronegative dopo il parto. Quale alternativa accettabile consigliano inoltre la vaccinazione su larga scala delle donne in età fertile senza eseguire lo screening.

Dimensioni del problema

Le più frequenti manifestazioni di rosolia congenita comprendono perdita di udito, ritardo nello sviluppo neurologico, ritardo di crescita, difetti cardiaci e oculari. Dal 1969, da quando negli Stati Uniti è stato introdotto il vaccino per la rosolia ed è iniziata l'immunizzazione infantile universale, non si è più verificata alcuna epidemia importante di rosolia.

Accuratezza dei test di screening

Gli studi sui vaccini e gli studi coorte hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con anticorpi rilevati mediante il test di inibizione dell'emoagglutinazione sono protetti dalla malattia clinica. Il test di inibizione dell'emoagglutinazione è tuttavia un test impegnativo e può produrre risultati falsi positivi o falsi negativi. Metodi di laboratorio più rapidi e convenienti (per esempio agglutinazione su lattice e metodi immunoenzimatici) hanno attualmente sostituito il test di inibizione dell'emoagglutinazione nella maggioranza dei laboratori. Utilizzando il test di inibizione dell'emoagglutinazione come metodo di confronto standard, questi test presentano una sensibilità del 92-100% e una specificità del 71-100%. Un'anamnesi positiva per vaccinazione contro la rosolia identifica molti dei soggetti protetti. Nonostante i numerosi limiti nel disegno sperimentale di alcuni degli studi disponibili (errori sistematici di selezione e campioni numericamente piccoli), la maggior parte di essi dimostra che i soggetti con una storia positiva per vaccinazione per rosolia sono sieropositivi in misura significativamente superiore (mediana 92%, range 82-97%) rispetto a quelli senza una storia di vaccinazione (mediana 74%, range 62-83%).

L'anamnesi positiva per infezione da rosolia consente di diagnosticare correttamente l'immunità per rosolia in un numero nettamente inferiore di casi rispetto all'anamnesi delle vaccinazioni; pertanto, una storia di infezione non è ritenuto un elemento adeguato per la determinazione della suscettibilità.

Efficacia della diagnosi precoce. Trattamento

La vaccinazione per rosolia, una volta somministrata, è efficace. Gli studi di efficacia in soggetti sani sottoposti a vaccinazione dimostrano che il 90% risulta protetto contro le manifestazioni cliniche della rosolia, e che la sieropositività persiste a lungo termine. Nei bambini, le reazioni avverse da vaccino vivo attenuato per rosolia RA27/3 sono in genere di lieve entità. Negli adulti, i sintomi associati alla vaccinazione sono frequenti, ma raramente persistono. L'incidenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini ed aumenta con l'aumentare dell'età al momento della vaccinazione. La vaccinazione di soggetti già immunizzati raramente induce la comparsa dei sintomi osservati in caso di immunizzazione primaria in adulti suscettibili.

Nessuno studio controllato ha valutato l'efficacia dello screening e della vaccinazione di soggetti suscettibili nel ridurre l'incidenza della rosolia con-

genita. L'evidenza che lo screening e la successiva vaccinazione riducano la probabilità di infezione da rosolia è stata fornita in occasione di una grave epidemia di rosolia in Islanda, in cui sono state rilevate percentuali identiche di protezione dall'infezione in studentesse sottoposte a screening e immunizzate (98.5%) e in quelle naturalmente immuni (99%). L'evidenza riguardo alla suscettibilità per la rosolia è stata documentata da uno studio di coorte scozzese.

Circa sette anni dopo l'attuazione del programma di screening per le studentesse, il 98,7% delle ragazze che in origine era naturalmente immune presentava anticorpi circolanti, rispetto al 91,5% di quelle che erano state vaccinate come suscettibili e il 42,8% di un piccolo gruppo di scolare suscettibili che avevano rifiutato la vaccinazione. Una casistica dall'Islanda e studi trasversali dalla Gran Bretagna, hanno inoltre dimostrato che utilizzando questa strategia si ottiene una riduzione della suscettibilità nelle donne in età fertile. Esistono pertanto discrete evidenze che lo screening e l'immunizzazione delle donne suscettibili in età fertile possono ridurre sia la suscettibilità alla rosolia sia all'infezione e, di conseguenza, anche alla rosolia congenita. Una strategia alternativa per prevenire l'infezione da rosolia in donne in età fertile consiste nella vaccinazione di routine senza effettuare lo screening. Oltre alla protezione di coloro che non sono stati precedentemente vaccinati, tale strategia eliminerebbe la maggior parte di soggetti suscettibili a causa del fallimento primario della vaccinazione (mancato sviluppo di anticorpi dopo iniziale vaccinazione). Il fallimento primario della vaccinazione si verifica nel 2-5% di coloro che ricevono il vaccino RA27/3, mentre una seconda dose di vaccinazione per rosolia determina sierconversione nella maggior parte dei casi.

In Svezia e Finlandia, i programmi di vaccinazione in cui tutte le adolescenti sono state sottoposte a immunizzazione di routine (così come tutti i bambini a 14-18 mesi) hanno avuto come effetto una riduzione sostanziale della percentuale di adolescenti sieronegative e di infezioni da rosolia nelle donne, rispetto ad adulti e adolescenti di sesso maschile. Questi dati forniscono prove sufficienti a conferma dell'efficacia della vaccinazione di routine di tutte le donne non gravide in età fertile nel ridurre sia la suscettibilità che l'infezione e, pertanto, anche la rosolia congenita. Il vaccino per rosolia è controindicato in gravidanza a causa della teorica teratogenicità, anche se non sono stati riportati casi di difetti congeniti in relazione alla vaccinazione per la rosolia negli Stati Uniti dopo la vaccinazione di 321 donne gravide

suscettibili entro il 3° mese dal concepimento. Anche in Gran Bretagna e in Germania sono stati pubblicati risultati rassicuranti. Sulla base dei dati riportati, il rischio reale di rosolia congenita in donne suscettibili vaccinate durante la gravidanza utilizzando il vaccino RA27/3 potrebbe essere pari a zero e la probabilità che il rischio reale sia inferiore all'1,7% equivale al 95%. Tuttavia, dato che non è possibile eliminare il rischio iatrogeno, la vaccinazione di donne suscettibili che sanno di essere gravide dovrebbe essere differita al puerperio. Il virus è stato isolato nel latte materno e nei neonati dopo la vaccinazione postpartum, ma non sono state riportate conseguenze negative in seguito all'esposizione.

INDICAZIONI CLINICHE

Si raccomanda lo screening per la suscettibilità alla rosolia mediante anamnesi delle vaccinazioni o sierologia per tutte le donne di età fertile in occasione della prima visita.

Una storia documentata di vaccinazioni è più accurata rispetto ad una storia non documentata nella determinazione dell'immunità per la rosolia ed è pertanto preferita.

La vaccinazione per la rosolia dovrebbe essere offerta a tutte le donne suscettibili non gravide in età fertile. Le donne suscettibili in gravidanza dovrebbero essere vaccinate immediatamente dopo il parto. Un'alternativa ugualmente accettabile per donne non gravide in età fertile consiste nell'offrire la vaccinazione senza eseguire lo screening.

La decisione sulla strategia da adottare dovrebbe essere presa tenendo conto del tipo di popolazione, del bacino d'utenza, della disponibilità dei certificati di vaccinazione, dell'affidabilità dell'anamnesi delle vaccinazioni, della percentuale di immunità, del costo dei test sierologici, nonché del costo e della probabilità della successiva vaccinazione dei soggetti suscettibili identificati mediante test sierologici.

Raccomandazioni

- Screening per la suscettibilità alla rosolia a tutte le donne di età fertile.
- In alternativa vaccinare donne, non gravide, in età fertile senza eseguire screening sierologico.

B

INFEZIONI URINARIE

Epidemiologia

Le infezioni urinarie occupano un posto di primaria importanza nella nosologia delle affezioni urologiche in gravidanza in quanto colpiscono circa il 10% delle gestanti.

Le donne gravide sviluppano più facilmente Infezioni del Tratto Urinario (ITU) nel terzo trimestre e nel puerperio. L'incidenza nel terzo trimestre può essere giustificata dalle conclamate modificazioni morfofunzionali a carico dell'apparato escretore urinario che determinerebbero un rallentamento del flusso ed un significativo reflusso vescicoureterale. Inoltre è utile ricordare che l'endotossina dell'E.Coli - agente patogeno più frequentemente implicato nelle infezioni - esercita un effetto antiperistaltico sulla tonaca muscolare dell'uretere, accentuando l'urostasi. La gravidanza, quindi, proprio in virtù delle modificazioni anatomico-funzionali ed ormonali che induce, ha il ruolo di evidenziare le flogosi asintomatiche preesistenti, di ridurre notevolmente la possibilità di risoluzione spontanea (0-3% contro il 25-30% al di fuori della gravidanza) e, in ultimo, di favorire l'evoluzione delle infezioni urinarie.

Eziopatogenesi

Nella maggior parte dei casi gli agenti microbici più frequentemente imputati sono i batteri aerobi Gram-negativi che colonizzano l'intestino. Facile sentiero anatomico percorribile dalla fitta flora microbica intestinale sono le connessioni linfatiche tra colon e vie urinarie, anche se è possibile la trasmissione per via ematica.

Facile è anche la via ascendente endocanicolare da parte dei numerosi batteri che popolano la cute del perineo, l'uretra terminale ed il vestibolo della vagina. In alcune pazienti, tali microrganismi possono raggiungere il tratto urinario superiore specialmente se è presente un reflusso vescico-ureterale; inoltre fattori anatomici - inclusa la lunghezza dell'uretra - potrebbero spiegare la marcata differenza di incidenza delle ITU tra uomini e donne al di sotto dei 65 anni.

Batteri responsabili di tali infezioni sono: E.Coli, Klebsiella P, Enterobacter, Proteus, Enterococco, Stafilococco, Streptococco, Pseudomonas e Citrobacter.

L'E.Coli contribuisce da solo all'80% di tali infezioni.

L'associazione delle modificazioni anatomiche e funzionali contribuisce

alla maggior frequenza di batteriuria ed alla severità delle infezioni del tratto urinario; inoltre, la stipsi e il rallentamento della motilità intestinale - tipici della gravidanza - con conseguente ristagno delle feci nel grosso intestino, possono contribuire all'etiopatogenesi delle ITU.

Entità cliniche osservate in gravidanza

- a) batteriuria asintomatica
- b) cistiti
- c) pielonefriti

a) Batteriuria asintomatica

Con il termine "batteriuria asintomatica" si vuole intendere la colonizzazione persistente del campione urinario, senza sintomatologia. L'incidenza di tale patologia (osservata negli Stati Uniti) si aggira tra il 2-10% con maggiore incidenza nelle donne di basso livello socio-economico (328). In Inghilterra stata osservata nel 2-5% delle donne gravide (371-373). **Livello III**

La presenza di batteri nel tratto urinario è una condizione comune sia nelle donne gravide che in quelle non gravide: in gravidanza, comunque, le complicanze per la madre e per l'evoluzione della gravidanza, sono correlate all'entità della batteriuria.

Poiché le urinocolture sono spesso contaminate da batteri provenienti dal perineo e dalla vagina, è stato introdotto da Kass il concetto di "batteriuria significativa" (BS), intesa come la presenza di 100,000 UFC/ml di urina in un campione non contaminato. Questo metodo a "conta elevata", utilizzato da molti anni per diagnosticare le infezioni sintomatiche delle vie urinarie, pur avendo un'alta specificità, offre una bassa sensibilità. Infatti, solo la metà delle donne con sintomi delle basse vie urinarie raggiunge il cut-off di 100,000 UFC/ml di urina.

Nel 1984 Stamm ha individuato due gruppi nosologici per la definizione di infezione delle vie urinarie:

- a) batteriuria asintomatica;
- b) donne sintomatiche.

Nel primo gruppo rientrano le donne asintomatiche con due urinocolture consecutive che sviluppino 100,000 o più UFC/ml dello stesso microorganismo.

Il secondo gruppo comprende pazienti sintomatiche con urinocoltura che presenti una conta batterica superiore o uguale a 1000 UFC/ml di urina e 10 o più leucociti/ml di urina. Questo criterio gode di una sensibilità e specificità superiori al 95%.

Si rende, pertanto, imperativo il trattamento di numerose batteriurie sintomatiche e non, per lungo tempo non ben interpretate e sottostimate.

Per "batteriuria asintomatica" (BA) si intende la presenza di batteriuria significativa (BS) senza però sintomi clinici. Le infezioni del tratto urinario (ITU) implicano la presenza e la proliferazione di batteri in tal sede: ciò può essere associato o meno ad una manifestazione clinica o alla presenza di una BS.

La BA si riscontra dal 2 al 10% delle gravidanze. Nella maggior parte dei casi la BA è già presente prima della gravidanza, ma soltanto un piccolo numero di donne la manifesta durante il suo decorso.

Sono noti diversi fattori di rischio:

- 1) condizioni socio-economiche;
- 2) diabete mellito;
- 3) anomalie del tratto urinario;
- 4) storia di pregresse infezioni urinarie al di fuori della gravidanza.

L'incidenza della BA in gravidanza è di poco differente da quella riscontrata nelle giovani donne non gravide e, pertanto, tale condizione incrementa di poco il rischio di batteriuria. Sono gli effetti sulla madre e sul feto che la rendono una entità clinica da sorvegliare.

Raccomandazioni

- La presenza di batteri nel tratto urinario dovrebbe essere prontamente individuata e trattata.
- Eseguire trattamento delle batteriurie sintomatiche.

A

Complicanze della Batteriuria asintomatica

Il 20-30% delle donne gravide con BA sviluppano una pielonefrite acuta qualora la batteriuria non sia stata trattata (374) e circa i 2/3 delle gravide con pielonefrite hanno avuto precedentemente una batteriuria. Al contrario, l'incidenza della pielonefrite in gravide che non presentano BA, è dell'1-2%. È stato inoltre dimostrato che eradicare una BA riduce il rischio di una pielonefrite in maniera sostanziale.

Oltre all'insorgenza di pielonefrite acuta, in presenza di batteriuria asintomatica, si possono manifestare parto pretermine o basso peso alla nascita, anche se non esistono ancora conferme scientifiche (375-376). **Livello III-IV**

La liberazione di endotossine può scatenare direttamente - o attraverso la sintesi di prostaglandine, rilasciate dai tessuti - il parto pretermine (377).

Livello I

Una meta-analisi del 1989 (377) **Livello I**, ha evidenziato una forte associazione tra batteriuria asintomatica, basso peso alla nascita e parto pretermine; il trattamento della BA riduce il rischio dei nati a basso peso.

Altre complicanze della batteriuria isolata sono anemia ed ipertensione: alcuni recenti lavori lo confermano (376). **Livello IV**

Tuttavia, nelle recenti indagini, la mancanza di un gruppo di controllo non trattato per motivi etici, non ci permette di sapere con sicurezza quali possano essere gli esiti di una batteriuria non trattata.

Raccomandazioni

Indagare tutte le batteriurie asintomatiche per l'elevato rischio di evoluzione verso una pielonefrite.

A

Screening per BA e condotta terapeutica

Nella maggior parte delle donne gravide la pielonefrite è preceduta da una BA: diagnosticare quindi quest'ultima e trattarla dovrebbe ridurre l'incidenza di pielonefrite. **Livello IV**

Tuttavia non è universalmente accettato eseguire uno screening di routine orientato alla rilevazione della BA. L'esecuzione di una sola urinocoltura all'inizio della gravidanza rilevarebbe solo un caso su tre di flogosi urinaria successiva, per cui sarebbe necessario ripetere l'esame più volte.

Una review sistematica di 14 trial randomizzati su terapia antibiotica versus placebo riporta che nei gruppi sottoposti a trattamento farmacologico si osservava, durante la gravidanza, riduzione della batteriuria persistente, diminuzione del rischio di parto pretermine o di basso peso alla nascita, e riduzione degli episodi di pielonefrite (378). **Livello I**

Dopo il trattamento, l'eradicazione dell'infezione è del 70-80%, ma deve essere confermata dall'urinocoltura eseguita a distanza di due settimane dalla fine del ciclo terapeutico.

Infezioni ricorrenti possono scaturire dal fallimento della terapia o da infezioni sostenute da altro patogeno.

Si parla di "reinfezione" se compare un episodio di batteriuria dopo 14 giorni dalla sospensione della terapia, mentre una "recidiva" è la ricomparsa di batteriuria con lo stesso microrganismo, entro i 14 giorni dal trattamento.

Raccomandazioni

- Se la prevalenza di batteriuria nella popolazione in osservazione è bassa, non è giustificato eseguire l'esame di routine.
- Poiché una sola urinocoltura positiva potrebbe essere un falso positivo, tutte le urinocolture positive dovrebbero essere confermate da un secondo esame.
- Le donne con due urinocolture positive che mostrino una batteriuria significativa con lo stesso patogeno, dovrebbero essere tutte trattate: la scelta del trattamento dipende dal tipo di microrganismo, dall'antibiogramma e dalla sicurezza dell'impiego del farmaco in gravidanza.
- Far eseguire urinocoltura a distanza di due settimane dalla fine della terapia.

C

A

Follow-up della BA

Si raccomanda un follow-up per tutte le pazienti con batteriuria durante il resto della gravidanza con urinocolture ogni 4-6 settimane per scoprire infezioni ricorrenti.

Il fallimento della terapia potrebbe essere dovuto alla presenza di batteri nel tratto renale superiore e dovrebbe essere trattato con una terapia antibiotica per 21 giorni. In alternativa si può istituire una profilassi antibiotica per il resto della gravidanza: le infezioni ricorrenti possono essere prevenute da un trattamento profilattico a lungo termine fino al parto.

Raccomandazioni:

- Trattare le recidive con un secondo ciclo di antibiotici, scegliendo un farmaco diverso dal precedente e ripetere un'urinocoltura dopo la fine del trattamento.
- Terapia antibiotica per 21gg. se precedenti trattamenti hanno fallito. La profilassi antibiotica può essere eseguita una sola volta al giorno la sera e, a tale scopo, si consiglia la nitrofurantoina o la cefalexina.
- Si dovrebbero sottoporre tutte le gravide ad urinocoltura nel primo periodo della gravidanza come screening per la batteriuria asintomatica. L'identificazione ed il trattamento della BA riducono il rischio di parto pretermine.

A

B

A

b) Cistite

La cistite è una flogosi vescicale caratterizzata da disuria, pollachiuria e dolore sovra-pubico. Sebbene possa associarsi alle ITU, la cistite può riconoscere cause non infettive (374).

Raccomandazioni

Anche se è rara un'infezione ricorrente, le pazienti dovrebbero essere seguite durante il resto della gravidanza in modo analogo a quanto avviene per donne con BA.

C

c) Pielonefrite

La pielonefrite acuta in gravidanza ha un'incidenza dell'1-2% e ne rappresenta la più frequente e grave complicanza. Il 20-30% delle donne con BA potrà sviluppare tale infezione durante la gravidanza, in particolare negli ultimi due trimestri. La diagnosi di pielonefrite acuta è essenzialmente clinica: può esordire con febbre alta, brividi squassanti, dolore al fianco, cefalea, nausea e vomito, più raramente diarrea e dolenzia all'angolo costo-vertebrale, soprattutto a destra, ma non di rado bilateralmente. Frequenti sono anche i sintomi che denunciano l'interessamento delle vie urinarie basse, quali la pollachiuria, la disuria, lo stimolo imperioso e la saltuaria incontinenza urinaria. Può complicarsi con setticemia e shock settico, insufficienza renale e respiratoria. L'anemia è comune nelle pielonefriti in gravidanza e può scaturire da un'emolisi da endotossine circolanti. In alcune donne si associa anche a minaccia di parto pre-termine (374).

Raccomandazioni

Le indagini diagnostiche dovrebbero includere l'esame microscopico e l'urinocoltura.

Quest'ultima può evidenziare batteriuria, anche se in alcuni casi di pielonefrite, può non essere riscontrata. Quindi, un'urinocoltura negativa non esclude una pielonefrite.

Il 20-30% delle pielonefriti presenta una emocoltura positiva.

A

Condotta Terapeutica

Donne con pielonefrite debbono essere ospedalizzate: parallelamente ad una reidratazione, necessitano di terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro da iniziare dopo l'esame microbiologico. Si può passare ad una terapia per os nel momento in cui la paziente risponde al trattamento ed è in grado di assumere antibiotici per via orale.

Gli agenti etiologici della pielonefrite sono simili a quelli della BA, sebbene prevalgano infezioni da Gram-negativi. A

Gli antibiotici di prima scelta sono le cefalosporine di ultima generazione: Cefuroxime (750mg x 3/die). Di seconda scelta è il Ceftriaxone (1-2g/die) (379). **Livello I**

Qualora non sia possibile impiegare una cefalosporina (allergie ai b-lattamici), si ricorre ad un aminoglicoside come la Gentamicina (379). **Livello I**

Raccomandazioni

Terapia antibiotica prima endovena e poi dopo, passaggio alla terapia per via orale. A

Antibiotici di più frequente impiego nella terapia delle ITU in gravidanza

| <i>Antibiotici</i> | Rischio fetale e teratogenicità | <u>Impiego raccomandato in gravidanza</u> | |
|---|---|---|----------|
| Penicilline e altri β-lattamici^a | Nessuna riportata | I-II-III trimestre | |
| Cefalosporine | Nessuna riportata | I-II-III trimestre | A |
| MACROLIDI <ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina • Claritromicina • Josamicina | Nessuna riportata | Probabilmente sicura (eccetto la forma ustolato) | B |
| LINCOSAMIDI <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina | Nessuna riportata | Probabilmente sicura | B |
| Aminoglicosidi | Nessuna riportata | Probabilmente sicura | B |
| Chinoloni Ciprofloxacina | Osteo/condrogenesi imperfetta | Controindicata | E |
| DERIVATI NITROFURANICI <ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoina | Nessuna; rischio di emolisi in feti/neonati con deficit di G6PDH | I-II-III trimestre; controindicata se c'è familiarità per favismo* | |
| Sulfonamidi | Kernicterus in neonati, se impiegate nel III trimestre | I e II trimestre; controindicate nel III trimestre | E |
| Trimethoprim-sulfametossazolo | Effetti teratogenici antifolati (teorici); kernicterus in feti a termine (vd sulfonamidi) | Controindicato nel III trimestre; evitare/usare con cautela nel I-II trimestre ^b | |
| Tetracicline | Decolorazione e displasia dentaria; inibizione crescita midollare fetale. | Controindicate | E |
| ALTRI ANTIBATTERICI: <ul style="list-style-type: none"> • Norfloxacina • Ac. Nalidixico • Fosfomicina • Associazioni di antibatterici | Osteogenesi e condrogenesi imperfetta Danni al SNC nei neonati Nessuno | Controindicata Controindicato Studi disponibili solo nel II trim | E |

a) Farmaci più nuovi come le cefalosporine di terza generazione, l'Imipenem e l'Aztreonam sembrano essere sicure al pari delle prime penicilline e cefalosporine, ma i dati disponibili sono ancora pochi.

b) Farmaci alternativi sono disponibili per la maggior parte delle indicazioni.

Non sono rari episodi ricorrenti di pielonefrite: in un ampia casistica di Gilstrap, il 23% delle donne con pielonefrite presentavano episodi ricorrenti sia prima del parto che nel puerperio. Dopo un episodio di pielonefrite, a cui possono seguire episodi di BA, le donne dovrebbero essere seguite come le donne con BA e, qualora presente la batteriuria, andrebbe trattata prontamente.

Raccomandazioni

Profilassi antibiotica durante l'ulteriore corso della gravidanza.

B

INFEZIONI VAGINALI

Epidemiologia

Visto il ruolo delle infezioni vaginali nell'eziopatogenesi del parto pretermine, responsabile di gran parte della morbilità e mortalità perinatale, la prevenzione di tali infezioni appare essere oggi, uno dei compiti più importanti dell'ostetricia moderna. Essa consiste in primo luogo nell'individuazione tempestiva dei casi a rischio, in secondo luogo, nella messa in opera di misure terapeutiche ed assistenziali appropriate.

Circa il 15% delle donne, in Italia, presenta durante la gravidanza una colonizzazione da *Streptococco Agalactiae* di gruppo B (GBS), a livello vaginale e rettale. Un neonato su 2, da madre colonizzata da GBS, presenta localizzazione sulla pelle e sulle mucose.

L'1-2% può andare incontro alla malattia precoce da GBS che si manifesta nelle prime settimane di vita con sepsi, polmonite, o meningite. La migliore strategia per la prevenzione della malattia neonatale precoce da GBS, oggi, in mancanza di un vaccino e in assenza di esame colturale istantaneo, è rappresentato dall'antibiotico profilassi intrapartum.

Le linee guida del CDC del 2001 per la prevenzione della malattia neonatale precoce da GBS, raccomandano di effettuare i colturali vaginali o retali per GBS di screening a tutte le donne in gravidanza tra le 35 e le 37 settimane (tranne alle donne che hanno avuto batteriuria da GBS nella gravidanza attuale o con precedente bambino con malattia da GBS a cui va comunque effettuata la profilassi) (vedi paragrafo *Streptococco Agalactiae*).

Vaginosi batterica

La *Vaginosi batterica (BV)* viene definita come quadro patologico non infiammatorio imputabile ad un'alterazione dell'ecosistema vaginale, conseguente alla sostituzione della normale flora batterica lattobacillare con una crescita anormale della flora sia aerobica che anaerobica. La componente anaerobica è la maggiore: 106-107 germi/grammo di tessuto in condizioni fisiologiche, contro 108 -1011 in caso di vaginosi batterica, in cui prevalgono *Bacterioides*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *M. hominis*, e dall'assenza di polimorfonucleati. Dal punto di vista biochimico nella vaginosi batterica si determina un pH elevato, un aumento del fluido vaginale di diamine, poliamine, acidi organici, mucinasi, sialidasi, IgA proteasi, collagenasi, proteasi aspecifiche, fosfolipasi A2 e C, endotossine, citochine, IL1a, prostaglandine E2 e F2a (380-383).

Per porre diagnosi di vaginosi batterica si devono verificare almeno tre dei quattro criteri di Amsel e coll.: (380-381)

1. Fluido vaginale omogeneo che aderisce alla parete vaginale
2. pH vaginale > 4,5
3. Test delle amine (whiff-test) positivo
4. Presenza all'esame microscopico a fresco di "clue cells" (cellule vaginali squamose i cui limiti citoplasmatici risultano indistinti per la presenza di batteri adesi alle pareti cellulari).

Tali test diagnostici presentano la seguente accuratezza predittiva:

- La valutazione del fluido vaginale in gravidanza è gravata da una bassa sensibilità e specificità.
- Il pH > 4,5 ha un'alta sensibilità, ma una bassa specificità in quanto si possono verificare falsi positivi in caso di presenza di sperma, muco, perdite ematiche, trichomoniasi e lavande.
- Il test alle amine presenta sia falsi positivi in presenza di sperma, di altri anaerobi e sia falsi negativi.

La determinazione delle clue cells presenta un'accuratezza diagnostica del 85-90%.

Per una più accurata diagnosi di BV si possono utilizzare altri test diagnostici: (384-385)

- 1) Striscio di Papanicolau
Colorazione di Gram

- 2) Coltura microbiologica per *G. vaginalis* (60% di falsi positivi, se semiquantitativa, 50% di falsi positivi nel basso rischio)
- 3) Sonde di RNA per *G. vaginalis*
- 4) Guanti per la rilevazione del pH

La maggior parte delle vaginosi batteriche, il 70-80%, è dovuta ad un'infezione mista *Gardnerella/anaerobi*, nel 10-15% dei casi troviamo invece infezioni costituite prevalentemente da *Gardnerella* e solo nel 5-10% dei casi infezioni di soli anaerobi.

Dal punto di vista epidemiologico, la vaginosi batterica è responsabile di più del 50% delle infezioni vaginali ed è più frequente in caso di razza nera, precedente MST (Malattia Sessualmente Trasmessa), frequenti rapporti sessuali e/o più partner e uso di IUD (380, 386-395). **Livello I**

Nel 50-60% dei casi la vaginosi batterica ha un decorso asintomatico.

Complicanze

Essa può essere responsabile di una serie di complicanze ostetriche quali l'aborto spontaneo, il parto pretermine, la PROM, l'amniotite, l'endometrite post-partum e l'infezione della ferita post-taglio cesareo (396-404). **Livello I**

Diversi studi hanno ampiamente dimostrato il ruolo della vaginosi batterica quale fattore di rischio di parto pretermine; in particolare la vaginosi batterica si associa con: (405-406) **Livello I**

- Parto prematuro a bassa epoca gestazionale
- Pregressa perdita fetale
- Rottura Prematura delle Membrane (PROM)

In caso di vaginosi batterica, si determina un aumento del rischio del 40% di avere al parto neonati con peso inferiore a 2500g e al di sotto delle 37 settimane di gestazione e un aumento del rischio del 10% di avere una pPROM (PROM < 37 settimane). La maggior parte degli studi sull'associazione BV - parto pretermine e PROM hanno evidenziato un rischio maggiore di tali complicanze ostetriche in caso di BV in epoca precoce di gravidanza (16-20 settimane) (407). **Livello III**

La seguente tabella mostra, in ordine di frequenza, i microrganismi identificati in caso di parto pretermine:

| Membrane integre | PROM |
|-------------------------|--------------------------|
| Ureaplasma urealyticum | Neisseria gonorrhoeae |
| Mycoplasma hominis | Chlamydia trachomatis |
| Gardnerella vaginalis | Streptococcus agalactiae |
| Peptostreptococcus | Escherichia coli |
| Bacterioides | |

Condotta Terapeutica

Il trial di trattamento antibiotico da attuare nelle pazienti a rischio, cioè nelle donne con BV e pregresso parto pretermine, prevede l'impiego del Metronidazolo da solo oppure in associazione con l'Eritromicina (408-409).

Livello I

Una metanalisi di 7 trial riguardanti il trattamento antibiotico ha dimostrato che:

- non esisteva alcun beneficio nello screening di routine nel trattamento della BV;
- le donne ad alto rischio possono beneficiare dello screening e del trattamento, tuttavia, ci può essere un sottogruppo in cui il trattamento può aumentare la frequenza del parto prematuro (410-412). **Livello III**

Uno studio effettuato da French nel 1999, circa la terapia nelle pazienti con sanguinamenti del 1° trimestre e BV, ha evidenziato che il trattamento antibiotico è efficace solo nelle pazienti che non presentino tali sanguinamenti (413). **Livello II**

Sulle modalità di trattamento della BV in gravidanza non abbiamo delle linee guida conclusive, il Centers for Disease Control (1997) propone la seguente strategia:

- trattamento di tutte le forme sintomatiche;
- trattamento da prendere in considerazione nelle pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine.

Terapie suggerite

- Metronidazolo 250 mg tre volte al giorno per sette giorni

Alternative:

- Metronidazolo 2 g in una sola somministrazione
- Clindamicina 300 mg due volte al giorno per sette giorni
- Metronidazolo topico due volte al giorno per cinque giorni

Secondo McGregor i principi di trattamento della BV in gravidanza prevedono una terapia sistemica finalizzata ad eradicare possibili infezioni del tratto genitale superiore e l'impiego di farmaci ad ampio spettro per eventuali mycoplasmi e anaerobi associati nella BV (411). Secondo questo autore il gold standard terapeutico prevederebbe l'impiego della Clindamicina da sola o della Eritromicina associata a Metronidazolo in tre somministrazioni al giorno per sette giorni ed il follow up ad un mese.

Attualmente ci si interroga circa la necessità di trattare il coniuge della paziente affetta da BV; la maggior parte degli autori ritengono che la risposta alla terapia e il rischio di recidiva non sono influenzate dal trattamento del partner e che, nonostante ci sia una relazione tra BV e malattie a trasmissione sessuale, il trattamento del partner risulta inefficace. Alcuni ne raccomandano comunque il trattamento.

In conclusione, i punti critici su cui focalizzare comunque l'attenzione al fine di prevenire l'eventuale aumento di rischio di parto pretermine e PROM, nelle pazienti affette da BV, sono lo screening precoce della BV, applicando i vari test diagnostici a nostra disposizione, il trattamento sistemico, oltre che locale, per bonificare possibili infezioni del tratto genitale superiore e, infine, lo screening e il trattamento tempestivo delle recidive.

Raccomandazioni

- Alle gravide non deve essere offerto lo screening di routine per la ricerca delle vaginosi batteriche in quanto non esistono evidenze sulla effettiva diminuzione del rischio di parto pretermine.
- In gravide a rischio, trattamento antibiotico con Metronidazolo in associazione con Eritromicina.
- In relazione al trattamento del partner, esistono pareri discordanti.

A

C

Classificazione del rischio infettive in gravidanza secondo i criteri dell 'U.S. Preventive Services Task Force

HR1= donne con anamnesi positiva per malattie trasmesse sessualmente; donne con nuovo partner o più di un partner. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale. Lo screening per clamidia dovrebbe essere ripetuto nel 3° trimestre in caso di rischio continuato;

HR2= donne di età inferiore a 25 anni che hanno avuto due o più partner sessuali nell'ultimo anno o il partner delle quali ha avuto più di un partner; donne che si prostituiscono per denaro o droga; donne che hanno una storia di ripetuti episodi di gonorrea. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale. Lo screening per gonorrea dovrebbe essere ripetuto nel 3° trimestre in caso di rischio continuato;

HR3= nelle aree in cui non si fa uno screening universale a causa della bassa prevalenza dell'infezione da HIV, dovrebbero essere sottoposte a screening le donne in gravidanza con i seguenti fattori di rischio individuali: uso passato o presente di droghe; donne che si prostituiscono per denaro o droga; che utilizzano o hanno utilizzato in passato droghe endovena, donne bisessuali (al presente o in passato), donne con partner (al momento o in passato) positivo per HIV, donne che hanno ricevuto trasfusioni di sangue tra il 1978 e il 1985; donne che ricercano cure mediche per il trattamento per malattie trasmesse sessualmente;

HR4= donne classificate inizialmente come HBsAg negative, ma che sono ad alto rischio perché usano droghe, si sospetta esposizione a epatite B durante la gravidanza, o hanno più di un partner sessuale;

HR5= donne che si prostituiscono per denaro o droga; donne con altre malattie trasmesse sessualmente (HIV compreso) e donne che hanno rapporti sessuali con persone affette da sifilide attiva. I medici dovrebbero tenere conto anche dell'epidemiologia locale;

HR6= donne che utilizzano al presente droghe endovena;

8

Diagnosi prenatale

DIAGNOSI PRENATALE

In Italia, nascono ogni anno circa 28000 neonati affetti da una malattia congenita (dal 3 al 5% delle nascite). Le malformazioni congenite sono causa dell'83% di tutte le morti nel primo anno di vita.

Alcune di queste anomalie possono essere diagnosticate (o prevenute, attraverso l'identificazione di eventuali fattori di rischio) mediante apposite procedure che consentono di individuare, riconoscere o escludere la presenza di anomalie congenite e costituiscono le:

tecniche di diagnosi prenatale che possono essere:

- **dirette** (invasive): prelievo di campioni biologici fetali mediante *villocentesi, amniocentesi, funicolocentesi, embrioscopia/fetoscopia*.
- **indirette**: prelievi di sangue materno, ecografia (*duotest, tritest, plica retronucale ecc.*) utilizzate soprattutto come screening.

Le malattie congenite diagnosticabili in epoca prenatale possono essere suddivise in quattro gruppi principali:

1. Anomalie cromosomiche
2. Malattie geniche (compresi gli errori congeniti del metabolismo e le emoglobinopatie)
3. Malformazioni congenite
4. Infezioni fetali

Esse riguardano essenzialmente:

- anomalie incompatibili con la vita
- anomalie associate con un'alta morbilità e disabilità a lungo termine
- condizioni fetali con una potenziale terapia intrauterina
- condizioni fetali che richiedono accertamenti o trattamenti postnatali più o meno precoci

Lo scopo, le modalità, le potenzialità ed i rischi di ogni trattamento di screening o di diagnosi per anomalie fetali devono essere formalmente ed esaurientemente chiariti con la donna alla quale il trattamento viene proposto. Allo stesso modo vanno discussi e pianificati con i genitori gli interventi terapeutici più appropriati durante la gravidanza ed il parto e le eventuali diverse scelte riproduttive.

Bisogna considerare che la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle malattie genetiche e delle altre malformazioni, sono da considerarsi

ancora una nuova branca della medicina (tra l'altro spesso ancora in carenza di sufficienti evidenze), e l'elenco delle malattie oggetto della diagnosi prenatale continua a crescere, specialmente con i progressi della genetica molecolare. Una attento counseling prima della diagnosi prenatale è quindi particolarmente importante per l'individuazione dei rischi: rischio di partorire un figlio affetto da anomalie, rischio insito nelle diverse procedure, rischio di non spiegare in modo chiaro o di non essere correttamente interpretati dalla donna che dovrà, in definitiva, prendere la decisione.

TECNICHE DI SCREENING INDIRECTE

Ultrasuoni

Gli ultrasuoni hanno un triplice ruolo nell'aiutare ad identificare malformazioni fetali: l'identificazione diretta di una malformazione; la facilitazione dell'esecuzione di altre tecniche diagnostiche come l'amniocentesi o la villocentesi; valutare accuratamente i parametri biometrici fetali in quanto la performance di alcuni tests richiede la precisa conoscenza dell'età gestazionale.

Una review sistematica su 11 studi (un RCT, sei studi di coorte retrospettivi e quattro studi di coorte prospettici), ha valutato la capacità dell'uso routinario degli ultrasuoni di individuare anomalie fetali. Lo studio (USA ed Europa) riguardante 96.633 neonati, ha rilevato una prevalenza di anomalie fetali del 2,09% includendo anomalie maggiori e minori (414). **Livello II**

La capacità degli ultrasuoni di rilevare anomalie fetali, può essere enfatizzata dal fatto che alcuni studi della review riportavano il numero di anomalie rilevate piuttosto che il numero di feti con anomalie strutturali.

Il RCOG ha indicato gli standards minimi per individuare ecograficamente anomalie fetali. (Tabella I)

Tabella I - Standard per l'individuazione di anomalie fetali identificabili alla 20^a settimana

Morfologia normale:

- Valutazione del cranio e di tutte le sue strutture interne (cavo del setto pellucido, cervelletto, grandezza del ventricolo e dimensioni dell'atrio <10mm)
- Colonna vertebrale: valutazione longitudinale e trasversa
- Valutazione della parete addominale a livello della sezione dello stomaco
- Valutazione della parete addominale a livello renale e controllo dell'inserzione ombelicale
- Valutazione della pelvi renale misurazione diametro antero-posteriore <5mm
- Asse longitudinale toraco addominale, valutazione diaframma e vescica
- Controllo cuore 4 camere
- Braccia: valutazione omero, ulna e radio, mano (non necessaria conta delle dita)
- Gambe: valutazione femore, tibia e perone, piede (non necessaria conta delle dita)

Per uno standard ottimale effettuare anche la valutazione morfologica di:

- Efflussi cardiaci
- Volto e labbra

Modificata da: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG;2003.

L'uso degli ultrasuoni per individuare anomalie fetali, riduce la mortalità perinatale soltanto se i genitori decidono di interrompere la gravidanza a seguito della rilevazione di quelle anomalie (415). **Livello 1**

Il tasso di rilevazione di anomalie strutturali è influenzato oltre che dalla settimana di gestazione al momento dell'osservazione, dall'esperienza dell'operatore e dalla qualità dell'attrezzatura.

Raccomandazioni

Deve essere offerto alla gestante uno screening ecografico per anomalie strutturali, idealmente tra la 18a e la 22a settimana, effettuato da parte di un ecografista esperto in ecografia fetale, dotato di una attrezzatura di standard adeguato.

Test biochimici

Nelle gravidanze considerate a basso rischio, si è andata diffondendo, negli ultimi tempi, l'utilizzazione di metodiche di screening indiretto, non invasive, per selezionare i casi a rischio più elevato (soprattutto per la sindrome di Down) da indirizzare eventualmente alla diagnosi prenatale, mediante l'utilizzo di *cut-off* probabilistici (generalmente tra 1:250 e 1:385) comunque arbitrari.

Si tratta in genere di test di screening biochimici che utilizzano marcatori sierici materni combinati tra loro, con caratteristiche strutturali del feto rilevabili con l'ecografia, e con l'età gestazionale.

Tutti gli screening per anomalie fetali devono essere preceduti ed accompagnati da un counseling che consenta alla donna di decidere se fare o non fare il test e di rendere consapevole la sua scelta riproduttiva e l'eventuale ricorso ad un test invasivo. È doveroso assicurarsi che i genitori abbiano compreso l'aspetto probabilistico dei test e il significato dei falsi positivi e falsi negativi.

In presenza di una situazione identificata come ad alto rischio, in genere viene offerto alla donna un test diagnostico, come per es. l'amniocentesi, che comporta circa lo 0,5/1% di perdite fetali (416). **Livello I**

I test disponibili e più comunemente usati

- **Duo-test:** Test di screening che si esegue tra la 10a e la 14a settimana (preferibilmente 11a) attraverso il dosaggio della β HCG e la PAPP-A (Proteina A associata alla gravidanza-pregnancy-associated plasma-protein). La β HCG e la PAPP-A subiscono variazioni in presenza di anomalie del cariotipo fetale. La variazione delle due sostanze incrociata con l'età materna e l'epoca gestazionale (datata ecograficamente), permette di calcolare il *rischio individuale*.

- **Triplo test:** È il test più diffuso, si esegue tra la 15a e la 17a settimana attraverso il dosaggio ematico materno dell'alfafetoproteina, dell'estriolo

non coniugato e della β HCG. L'incrocio dei valori trovati con l'età materna e l'epoca gestazionale (datata ecograficamente) permettono di calcolare il *rischio specifico individuale*.

- L'associazione al tri-test, della inibina A, individua il **quadruplo test**.

- **Traslucenza nucale** (nuchal translucency, NT) o plica retronucale, corrisponde allo spessore della regione posteriore del collo fetale, compresa tra la cute e la colonna vertebrale. La sua misurazione si esegue tra la 10a e la 13a settimana di gestazione. Un aumento dello spessore della plica retronucale è spesso associato ad anomalie del cariotipo. Una metanalisi (417) dimostra che i markers ecografici sono validi per l'individuazione di feti a rischio di sindrome di Down, ma, la NT da sola, non è abbastanza sensibile per essere utilizzata come test di screening (60% a 10 settimane, 69% a 12-13 settimane) (418). **Livello II**

- **Test combinato:** l'associazione della NT con i livelli di β HCG e la PAPP-A e l'età materna e quella gestazionale. Epoca migliore per questo test è l'11a settimana.

I numerosi studi condotti per valutare l'efficacia dei test di screening per la sindrome di Down presentano frequenti discrepanze nei risultati, probabilmente dovute a differenze nei disegni di studio, nelle epoche di esecuzione dei test, nei cut off utilizzati, nella capacità degli operatori e nella difficoltà di standardizzare le tecnologie utilizzate.

Il programma per la valutazione delle tecnologie sanitarie del Servizio sanitario inglese (Health Technology Assessment, HTA), ha pubblicato nel 2003 i risultati di uno studio iniziato nel 1996 che ha coinvolto 47.053 donne in gravidanza (418). I risultati mostrano che lo screening effettuato nel primo trimestre è ugualmente efficace a quello del secondo trimestre e che, presi singolarmente, sono entrambi meno efficaci dei test integrati che incorporano le misurazioni in un unico test. In questo studio, i test di screening migliori in termini di efficacia e sicurezza sono risultati:

- il test combinato sopra a tutti gli altri;
- se la translucenza nucale non è possibile: il test integrato sierologico;
- se la donna giunge al controllo solo nel secondo trimestre: il quadruplo test;
- se la donna sceglie di sottoporsi al test solo nel primo trimestre: il test combinato.

Il duo-test, il triplo-test e la translucenza nucale (presa singolarmente) non vengono raccomandati poiché, utilizzando lo stesso cut off di rischio, presen-

tano una sensibilità minore rispetto agli altri test. Inoltre, a parità di sensibilità o detection rate (cioè di percentuale di donne con feto affetto che risultano positive al test), presentano un più alto tasso di falsi positivi (418-421). In pratica, un numero maggiore di donne verrebbe sottoposta ad un test invasivo senza aumentare la proporzione di feti con sindrome di Down identificati, aumentando invece il numero di feti sani persi per le procedure invasive intraprese. Questi dati sono mostrati più in dettaglio nelle tabelle II-III.

Tabella II - Efficacia dei test di screening per la S. di Down con cut-off di rischio 1:250

| Età materna associata a: | DR (%) | Falsi positivi (%) | OAPR | FDD/FP |
|---------------------------------|---------------|---------------------------|-------------|---------------|
| Test integrato | 90 | 2.8 | 1:14 | 9.0 |
| Test integrato sierologico | 88 | 3.4 | 1:20 | 6.2 |
| Quadruplo test | 84 | 5.7 | 1:30 | 4.2 |
| Test combinato | 83 | 5.0 | 1:27 | 4.7 |
| Triplo test | 81 | 6.9 | 1:38 | 3.3 |

LEGENDA:

DR (*detection rate*): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test.

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

OAPR (*odds of being affected with positive result*): il rapporto delle probabilità di feto affetto rispetto a quella di feto non affetto con test positivo: veri positivi/falsi positivi.

FDD/FP: numero di feti con S. di Down diagnosticati per ogni feto sano perso.

Modificato da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7. (422)

Lo studio multicentrico statunitense FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk), condotto dal National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), del 2003 riguarda circa 33.500 donne in gravidanza sottoposte sia a test combinato nel primo trimestre che a quadruplo test nel secondo trimestre e seguite fino al termine della gravidanza e giunge a conclusioni analoghe allo studio inglese (423). **Livello I**

| Tabella III - Efficacia dei test di screening per la sindrome di Down | | |
|--|--|------------------------|
| Età materna associata a: | Falsi positivi (%) con DR a 85% | IC |
| Test integrato | 1.2 | 1.0-1.4 |
| Test integrato sierologico Efficacia dei test di screening per la S. di Down | 2.7 | 2.4-3.0 |
| Test combinato | 6.1 | 5.6-6.5 |
| Quadruplo test | 6.2 | 5.8-6.6 |
| Triplo test | 9.3 | 8.8-9.8 |
| Doppio test | 13.1 | 12.5-13.7 |
| Translucenza nucale: - a 10 settimane complete - a 12-13 settimane complete | 25.1 20.0 | 24.0-26.2 18.6-21.4 |

LEGENDA:

Falsi positivi: la proporzione (in percentuale) di donne con feto non affetto che risultano positive al test.

DR (detection rate): la proporzione (in percentuale) di donne con feto affetto che risultano positive al test (sensibilità).

IC: intervallo di confidenza al 95%.

Tratto da: Wald NJ et al. First and second trimester antenatal screening or Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003;7. (422)

Raccomandazioni

dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza uno screening con un test che comporta uno standard di detection rate del 60% circa, ed un tasso di falsi positivi inferiore al 5% secondo il seguente schema:

1. Da 11 a 14 settimane:
 - Translucenza nucale
 - Duo test (β HCG-PAPP-A)
 - Test combinato (NT- β HCG - PAPP-A)
2. Da 14 a 20 settimane:
 - Tri-test
 - Quadruplo-test

B

3. Da 11 a 14 settimane e da 14 a 20:

- Test integrato (NT, PAPP-A+ BHCG, AFP, Ue3, inibina A)
- Test integrato solo sierologico (PAPP-A, BHCG, AFP, Ue3, inibina A)

TECNICHE DI SCREENING DIRETTE

Comprendono:

- **Villocentesi**
- **Amniocentesi**
- **Funicolocentesi / Cordocentesi**
- **Embrioscopia / Fetoscopia**

Le tecniche invasive devono essere consigliate alle donne che presentano un rischio più alto della media di anomalie cromosomiche o di malattie geniche.

Le **indicazioni agli esami** sono:

- Età materna superiore a 35 anni
- Un figlio precedente affetto da anomalia cromosomica
- Genitore portatore di riarrangiamento strutturale dei cromosomi o familiarità per malattie genetiche
- Diagnosi di sesso per malattie legate al cromosoma X
- Familiarità per malattie congenite del metabolismo
- Anomalie strutturali del feto all'esame ecografico
- Test di screening positivo

Alcuni risultati possono essere ottenuti da una o più tecniche: ad esempio il cariotipo fetale si può studiare attraverso l'amniocentesi, la villocentesi o la funicolocentesi.

Amniocentesi

L'**amniocentesi** è una tecnica invasiva che si esegue sotto guida ecografica continua dopo la 14a settimana di gravidanza per prelevare per via trans-addominale 15/25 cc di liquido amniotico.

L'amniocentesi permette di effettuare diagnosi di anomalie cromosomiche, usando colture di amniociti o indagini biochimiche (diagnosi di errori congeniti del metabolismo), dosaggio dell'alfafetoproteina (difetti del tubo neurale), analisi del DNA (preferibile la villocentesi perché occorre una notevole quantità di liquido amniotico).

Rischi e complicanze: un solo RCT su 4606 donne <35 anni ha rilevato

una percentuale di morti fetali (1,7% contro 0,7%) superiore nelle donne sottoposte ad amniocentesi rispetto al gruppo di controllo (RR 2,3) (424).

Livello I.

1. *Infezione*: Il rischio di infezione dopo amniocentesi è stimato da 1 a 2 ogni 3000 procedure (425). **Livello I** Studi recenti indicano che, nel 10-50% degli aborti dopo amniocentesi si sono riscontrate infezioni di basso grado con incremento del livello di citochine nel liquido amniotico (426-427). **Livello I**

2. *Perdita di liquido amniotico*: si verifica nello 0,8-2% dei casi con un rischio aggiuntivo dell'1% rispetto ai controlli. La perdita si può risolvere spontaneamente nella maggior parte dei casi.

3. *Danni fetali*: Gravi danni fetali sono rari se l'esame è eseguito sotto guida ecografica. Sono stati riportati casi di lesioni cutanee da contatto con l'ago, ma di lieve entità (428-430). **Livello I** In genere si consiglia alla paziente di ridurre le attività fisiche nelle 12 - 24 ore successive l'amniocentesi.

4. *Complicazioni minori*: Complicazioni minori sono rappresentate dalla perdita continua di liquido amniotico, dal sanguinamento, dalla contrattilità uterina. È stato stimato che tali complicazioni si verificano nell'1-5% dei casi e che esse, in genere, si risolvono spontaneamente. In questo caso si consiglia riposo a letto e un monitoraggio ecografico più frequente se la perdita di liquido amniotico dovesse continuare, mentre non è stata evidenziata utilità nell'uso di antibiotici (431-433). **Livello I**

Amniocentesi precoce

Uno studio randomizzato prospettico multicentrico canadese in cui veniva comparata l'amniocentesi precoce (11a-12a sett. + 6 gg.) con quella del 2° trimestre (15a-16a sett. + 6 gg.) ha evidenziato:

1. perdite fetali post procedura, parto pretermine e morti neonatali = 7.6% contro 5.95% (p = 0.012);
2. piede equino = 1.3% contro 0.1% (p = 0.0001);
3. perdita di liquido amniotico dopo la procedura = 3.7% contro 1.5% (p = 0.0007);
4. fallimento dell'esame citogenetico con necessità di ulteriori tecniche invasive = 1.8 contro 0.2% (p < 0.0001).

Non è stata segnalata una differenza significativa tra i due gruppi circa l'incidenza di distress respiratorio neonatale o di lussazione dell'anca.

Raccomandazioni:

- L'amniocentesi precoce non sembra essere una tecnica appropriata per la diagnosi prenatale di routine fra l'11a e la 12a sett. + 6 gg di epoca gestazionale.
- L'assenza di rischio dell'amniocentesi ad una età gestazionale di 13-14 settimane non è stata ancora stabilita da trials randomizzati (435).

Livello I

Villocentesi

È la più comune tecnica di diagnosi prenatale invasiva del I trimestre per lo studio del cariotipo fetale e di anomalie molecolari e biochimiche.

La villocentesi (chorionic villus sampling, CVS) si esegue sotto guida ecografia, tra la 10a e l'11a sett. + 6 gg di gestazione mediante prelievo di un campione di tessuto trofoblastico.

Sebbene la procedura sia nata come tecnica transcervicale, oggi si esegue soprattutto per via transaddominale che consente una più precoce epoca di intervento (10 settimane).

La CVS consente di effettuare, come per l'amniocentesi, indagini citogenetiche (anomalie cromosomiche e di sesso per le malattie legate al cromosoma X), indagini biochimiche e analisi del DNA (indagine di elezione per questo tipo di esame) soprattutto per la diagnosi di talassemia, distrofia muscolare, fibrosi cistica, emofilia.

Il principale vantaggio della CVS è la precocità del prelievo, che consente di ottenere risultati in minor tempo rispetto all'amniocentesi.

Gli RCT disponibili evidenziano una morte fetale più frequente in caso di CVS vs amniocentesi, ma non in tutti gli studi c'è una differenza significativa (odd ratio 1,33, IC 95%).

Il fattore fondamentale della differenza sembra essere la preparazione dell'operatore.

Un bias sull'attendibilità della CVS, con riscontro di falsi positivi, può essere legato ad una condizione di mosaicismo confinato alla placenta (1-2%). Il mosaicismo confinato alla placenta, cioè la discrepanza tra i cromosomi del tessuto corionico e quello fetale, è un fattore biologico placentare presente nell'1-2% delle gravidanze (436-438).

Nonostante questo risultato sia limitato al solo tessuto placentare, senza coinvolgere il feto, è bene effettuare una amniocentesi per una ulteriore valutazione. Questo incrementa il rischio di complicazioni.

B

C

Il rischio di aborto spontaneo fra donne in età avanzata, dopo che l'ecografia ha confermato una gravidanza vitale a 10 settimane di epoca gestazionale, è del 2-3% senza che la donna si sottoponga a procedura alcuna (439).

La villocentesi aggiunge a questo rischio l'1-2% contro lo 0.5-1.0% dell'amniocentesi (434-440,441).

Il rischio di aborto infine raddoppia nella procedura transcervicale (3-6%) (442-444).

Numerosi studi hanno evidenziato una associazione tra CVS e malformazioni degli arti. Il rischio è maggiore se la villocentesi si esegue prima della 9a settimana (1,6% a 6/7 settimane, 0,1% a 8/9 settimane). Anche la gravità della malformazione è maggiore e correlata alla precocità dell'epoca gestazionale in accordo con la sequenza embriogenetica dello sviluppo degli arti che si conclude a 10 settimane di gestazione. In genere l'incidenza nella popolazione generale di anomalie degli arti è di 9 su 10.000 nati vivi ed 1/3 di queste sono dovute a rotture vascolari come accade appunto nella villocentesi. Il rischio di anomalie degli arti e del volto a seguito di villocentesi è al massimo di 1 su 3000 feti (445-447). Un recente studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità su 200 mila casi di CVS dopo la 10a settimana ha evidenziato che la villocentesi non è associata ad un rischio aumentato di aborto o anomalie fetali (448). **Livello II**

Raccomandazioni

L'esecuzione della CVS non è consigliata prima della 10a settimana di gestazione.

B

9

Criteria di sorveglianza fetale e materna del travaglio, modalità di assistenza al travaglio ed al parto

CRITERI DI SORVEGLIANZA FETALE E MATERNA DEL TRAVAGLIO, MODALITA' DI ASSISTENZA AL TRAVAGLIO ED AL PARTO

INTRODUZIONE

Il travaglio e il parto, pur se eventi di per sé fisiologici, rappresentano dei momenti particolarmente a rischio per il feto, poiché in tali periodi è sottoposto ad uno stress meccanico e biochimico intenso. La gestione di questa delicata fase della gravidanza è influenzata, oggi più che mai, da precise aspettative sociali con conseguente aumento del contenzioso medico-legale: la donna desidera un parto naturale e demedicalizzato, ma, allo stesso tempo, privo di complicanze e, soprattutto, la coppia esige la nascita di un figlio in perfette condizioni. Ciò, ovviamente, non è possibile per molte ragioni di cui una è rappresentata dal fatto che non esistono oggi tecniche diagnostiche affidabili al 100% ed un'altra che il travaglio e il parto rappresentano solo un "momento", ed anche breve, del lungo viaggio che il feto effettua nell'utero materno.

È stato quindi necessario, per l'ostetrico, individuare procedure diagnostiche che permettano di differenziare lo stress "fisiologico" dalla sofferenza fetale, intendendo per **sofferenza i segni dell'incapacità a sopportare il travaglio di parto ed una condizione che potrebbe condurre all'asfissia (ipossia con acidosi metabolica)** (449).

Sebbene il contributo dell'ipossia intrapartum alla morbilità neurologica a lungo termine sia esiguo, (in quanto il danno quasi sempre è avvenuto in epoca prenatale) consentire che il travaglio proceda nonostante l'asfissia può risultare molto pericoloso. Questi sono infatti i soli casi in cui il danno è più facilmente evitabile con un intervento tempestivo ed un rapido espletamento del parto. Tuttavia una sovrastima dell'acidosi fetale può condurre ad un eccessivo interventismo con conseguenti rischi e complicanze a carico della madre (450).

Lo scopo della sorveglianza materno-fetale nel corso del travaglio e del parto è quello di evidenziare, quanto più precocemente possibile, la tendenza al deterioramento delle condizioni fetali, al fine di consentire l'adozione delle misure terapeutiche, mediche o chirurgiche, più idonee al singolo caso e alla specifica situazione ostetrica.

DEFINIZIONI

In considerazione del fatto che le linee guida si riferiscono alle procedure relative al travaglio e al parto fisiologici, appare di fondamentale importanza una chiara definizione della fisiologia di questi eventi.

Si definisce come presuntivamente fisiologico un travaglio di parto insorto spontaneamente in una donna gravida con età gestazionale compresa tra 37 e 41 settimane compiute, gravidanza singola, presentazione di vertice, condizioni cliniche materne normali, anamnesi ostetrica negativa, accrescimento fetale nella norma.

Controllo del benessere fetale

Il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale (FCF) viene considerato una procedura valida per valutare il benessere fetale durante il travaglio. Infatti, in presenza di una sofferenza fetale, in più del 90% dei casi nel tracciato cardiocotografico si possono riscontrare delle alterazioni. Comunque un tracciato cardiocotografico anormale ha scarso valore predittivo di compromissione fetale e rappresenta un falso positivo nella maggioranza dei casi. Inoltre, il riscontro di una FCF non rassicurante non dà indicazioni reali sullo stato di ossigenazione fetale e quindi non è possibile determinare attraverso questa tecnica se il feto sia ben ossigenato, depresso o acidotico.

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che esiste una associazione significativa tra alcuni fattori di rischio in gravidanza e la successiva comparsa di esiti neonatali quali paralisi cerebrale, encefalopatia neonatale e morte neonatale. La Task Force dell'ACOG, nella sua relazione, stabilisce dei criteri per definire la causalità tra l'esito neonatale e gli eventi intrapartum riportando che la percentuali di casi di paralisi cerebrale associabili agli eventi intrapartum si aggira intorno al 10% (451). **Livello I**

Il tracciato cardiocotografico può considerarsi la principale tecnica di screening per l'eventuale riscontro di sofferenza fetale ed ipossia durante il travaglio. La presenza di alterazioni (decelerazioni per lo più) e la riduzione della variabilità nelle registrazioni effettuate durante il travaglio possono essere segnale di una sofferenza fetale.

Dal punto di vista clinico all'inizio del travaglio, in gravidanze a basso rischio, una registrazione cardiocotografica (CTG) di 30 minuti è considerata un buon indice di predittività sul successivo andamento del travaglio (452). **Livello II**

Infatti, un CTG non alterato è suggestivo di un travaglio a basso rischio e, in assenza di altre indicazioni, purché il travaglio non si prolunghi troppo nel

tempo, è considerato sufficiente un monitoraggio intermittente (453-454).

Livello I

Un CTG dubbio al momento del ricovero, può indicare un'alta probabilità di successivo sviluppo di sofferenza fetale e suggerire una registrazione CTG ad intervalli più ravvicinati.

Un tracciato di ammissione francamente anormale, può identificare quei feti che sono già in una situazione di sofferenza all'inizio del travaglio. Alcuni autori hanno indicato che i primi 30 minuti del monitoraggio elettronico della FCF riescono ad identificare circa il 50% di tutti i feti per i quali sarà poi necessario un Taglio Cesareo (TC) (452). In questi casi, saranno di notevole utilità nella valutazione della riserva fetale, la determinazione del volume di liquido amniotico (AFI normale >5 cm) e del peso fetale in relazione all'età gestazionale.

Nei feti con riserva emodinamica ridotta, il monitoraggio CTG durante il travaglio dovrebbe essere continuo per consentire un intervento tempestivo (455). **Livello I**

La stessa attenzione dovrebbe essere riservata nel caso in cui venga impiegata l'ossitocina, l'analgesia perdurale, o quando compaia la presenza di meconio a qualunque stadio del travaglio (453-455) **Livello I**

Un trial di recente pubblicazione si è posto l'obiettivo di mettere a confronto all'ingresso in ospedale, in una popolazione a basso rischio, il CTG con l'auscultazione intermittente in relazione ad alcuni esiti, quali la valutazione del pH sul cordone, basso indice di Apgar, encefalopatia ipossico-ischemica, taglio cesareo. La conclusione è stata che non si riscontravano benefici per quanto riguardava l'esito neonatale, né che ci fosse un'incidenza maggiore nell'espletamento del parto per via chirurgica (456).

Molti studi controllati hanno dimostrato che, in donne con un basso o moderato rischio di complicazioni, l'impiego del monitoraggio intermittente ad intervalli regolari nel periodo dilatante del travaglio, rappresenta un metodo affidabile come il monitoraggio continuo (457-459). **Livello I**

Si definisce come **auscultazione intermittente la percezione della FCF ad intervalli di tempo prestabiliti, durante il travaglio**. Tale sorveglianza può essere effettuata con lo stetoscopio di Pinard, con un apparecchio doppler portatile o con il cardiocotografo.

Il vantaggio del monitoraggio intermittente è quello di consentire alla gestante una maggiore mobilità.

L'auscultazione intermittente va praticata ogni 15 minuti durante il primo

stadio del travaglio ed ogni 5 minuti durante il secondo stadio. Il BCF deve essere auscultato attentamente almeno 30 secondi prima dell'insorgere della contrazione e per almeno un minuto dopo il cessare della stessa (449-453-458-460). **Livello I**

Si ritiene che, affinché la metodica sia effettuata correttamente sarebbe necessario un rapporto ostetrica-paziente di 1:1.

Le linee guida internazionali relative al monitoraggio durante il travaglio, basate su numerosi trials raccomandano il monitoraggio intermittente per le gravidanze a basso rischio, mentre la cardiocografia viene ritenuta ottimale nelle gravidanze a rischio e nei centri dove non risulta possibile, per motivi organizzativi, effettuare una auscultazione intermittente.

| Fattori di rischio che rappresentano una indicazione al monitoraggio continuo | | |
|--|--|---|
| Fattori Antenatali | | Fattori intrapartum |
| Materni | Fetali | |
| Ipertensione/preeclampsia | Prematurità | Significativo sanguinamento in travaglio |
| Diabete | Gravidanza post-termine (42 ^a settimana+0giorni) | Iperpiressia in travaglio |
| Emorragia antepartum | Oligoidramnios* | Analgesia epidurale |
| Altre patologie materne che influenzino negativamente gli scambi placentari | Rottura prolungata delle membrane ≥ 24 ore | Iperono uterino |
| Pregresso Taglio cesareo o altra isterotomia | Alterata velocimetria arteria ombelicale | Liquido amniotico tinto di meconio e/o maleodorante |
| Induzione del travaglio (ossitocina e.v.) | Feto piccolo : • riduzione della crescita* • piccolo costituzionale* | BCF sospetto all'auscultazione |
| Colestasi | • Isoimmunizzazione • Gravidanza multipla • Presentazione podalica** | Parto pilotato con ossitocina |

Modificato da: "La sorveglianza del benessere fetale in travaglio di parto" CeVEAS 2003 (461).

*già noto dalle indagini prenatali.

**la presentazione podalica dovrebbe rappresentare una indicazione al taglio cesareo elettivo.

Gli apparecchi cardiotocografici che utilizzano sonde esterne sono i più comuni, meno accurati se confrontati con quelli dotati di sonde interne, ma, nonostante i limiti della tecnica, non esiste metodica migliore per il controllo del benessere fetale in travaglio di parto. Permettono infatti di ottenere una registrazione soddisfacente a fronte di un minimo disagio per la paziente e senza controindicazioni per il feto, non necessitano appunto di applicare elettrodi all'interno dell'utero né di effettuare manovre sullo scalpo fetale.

Nell'interpretare l'andamento del tracciato CTG, com'è ormai noto, bisogna valutare attentamente la presenza o l'assenza di accelerazioni, decelerazioni e anomalie della linea di base. Cambiamenti periodici della FCF sono di frequente riscontro durante il travaglio; questi si verificano in risposta a contrazioni o a movimenti fetali. Le decelerazioni vengono comunemente classificate in precoci, variabili e tardive a seconda del rapporto temporale con la contrazione e della morfologia della decelerazione stessa. In alcune circostanze caratterizzate da ridotto apporto di ossigeno al feto, l'identificazione del tipo di decelerazione può aiutarci a capire quale sia il meccanismo patogenetico responsabile della decelerazione.

Riportiamo di seguito i criteri interpretativi del tracciato CTG in travaglio e le relative misure terapeutiche che possono essere adottate caso per caso.

| INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464) | INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (II STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-463-465) |
|--|--|
| Normale/rassicurante/reattivo | Normale/rassicurante/reattivo |
| <ul style="list-style-type: none"> •Almeno due accelerazioni (>15 battiti per >15 sec.) in 20 minuti. •Frequenza cardiaca di base 110-150 bpm. •Variabilità di base 5-25 bpm. | <ul style="list-style-type: none"> •Frequenza cardiaca di base 110-150 bpm. •Variabilità di base 5-25 bpm. •Frequenti accelerazioni sia periodiche che diffuse •Presenza di decelerazioni precoci e/o variabili tipiche. |
| Interpretazione/azione Il feto è ben ossigenato/ nessuna | Interpretazione/azione Il feto è ben ossigenato/ nessuna |

| INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464) | INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (II STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-463-465) |
|--|---|
| Non rassicurante/dubbio | Non rassicurante/dubbio |
| <ul style="list-style-type: none"> •FCF di base 150-170 bpm o 100-110 bpm con variabilità di base 5-25 bpm, assenza di decelerazioni • Assenza di accelerazioni per > 40 min •Tracciato silente (variabilità 5 bpm) per > 40 min •Variabilità di base >25 bpm in assenza di accelerazioni •Decelerazioni variabili (>70 bpm, durata<60 sec) •Bradycardia transitoria occasionale (FCF <80 bpm per > 2 min o <100 bpm per >3 min) <p>Interpretazione/azione Continuare CTG, considerare stimolazione vibroacustica (livello III) racc C, misurazione del pH dallo scalpo fetale se la CTG non torna normale entro 1 ora (livello I) racc B/ prepararsi a un parto rapido se il pattern peggiora.</p> | <ul style="list-style-type: none"> •FCF >150 bpm, persistente con ridotta variabilità di base o tracciato silente con decelerazioni di durata >60 sec •Lieve bradicardia con variabilità di base normale <p>Interpretazione/azione Il feto può trovarsi ai limiti dello scompenso/Prepararsi a un rapido espletamento del parto, se non è imminente accelerarlo (Livello III) racc A</p> |

| INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG (I STADIO DEL TRAVAGLIO) (462-464) | INTERPRETAZIONE DEL TRACCIATO CTG II STADIO (DEL TRAVAGLIO) (462-463-465) |
|---|---|
| <p align="center">Patologico</p> | <p align="center">Patologico</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> •Variabilità di base (5 bpm per >90 min •FCF >150 bpm e variabilità di base (5 bpm e/o decelerazioni ripetitive, variabili o tardive •Decelerazioni variabili atipiche (nadir <70 bpm, durata >60 sec) con cambiamenti di morfologia (combinata, diminuzione/aumento della FCF dopo la decelerazione, assenza di variabilità all'interno e recupero lento) •Decelerazioni variabili combinate/bifasiche seguite da bradicardia (FCF <80 per >2 min o <100 per > 3 min), nel contesto di un tracciato non rassicurante •Bradicardia prolungata (FCF <80 per >2 min o <100 per > 3 min) per >10 min. •Tracciato sinusoidale | <ul style="list-style-type: none"> •FCF di base >150 bpm con variabilità 5-10 bpm e decelerazioni variabili gravi o tardive •Bradicardia progressiva (diminuzione della FCF tra le contrazioni in assenza di variabilità di base) •Bradicardia persistente FCF di base <80 bpm |
| <p>Interpretazione/azione Considerare il valore del pH dallo scalpo (solo se ciò non ritarda il parto)/ espletare rapidamente il parto livello I racc A</p> | <p>Interpretazione/azione Evidenza di asfissia in corso o imminente/Espletare rapidamente il parto, si può tentare il parto vaginale se il parto non viene ritardato.</p> |

Mentre il monitoraggio della FCF risulta preciso nell'indicare il benessere fetale, esso è molto meno accurato nel prevedere una compromissione del feto, poiché anche i pattern di FCF più infausti risultano associati solamente a un'incidenza del 50-60% di depressione neonatale.

La determinazione del pH del sangue, prelevato dal cuoio capelluto fetale (FBS), aumenta la sensibilità del monitoraggio della FCF.

L'FBS, descritta per la prima volta da Saling nel 1962 (466), viene usata per confermare le informazioni acquisite con l'osservazione della FCF e

dovrebbe, quando possibile, essere parte integrante del monitoraggio fetale in travaglio di parto. Infatti, la gestione del travaglio con il solo monitoraggio della FCF può far aumentare il numero dei parti operativi senza miglioramento della morbilità e della mortalità perinatale.

Il microprelievo viene effettuato dopo la rottura delle membrane attraverso un amnioscopio posto a contatto con lo scalpo fetale. Questo viene deterso accuratamente da ogni traccia di liquido amniotico o di altro materiale presente, e viene quindi spruzzato con cloruro di etile, per ottenere la massima arterializzazione del sangue capillare presente a livello cutaneo. La superficie cutanea inquadrata dall'amnioscopio viene poi cosparsa di olio di vaselina, con il duplice scopo di impedire il contatto fra la goccia di sangue e l'aria e di aumentare la tensione superficiale della goccia rendendola più voluminosa ed agevolandone il prelievo. Si praticano quindi con una lancetta alcune piccole incisioni sul cuoio capelluto fetale. Il sangue viene subito aspirato con un tubo capillare in vetro, eparinato in precedenza. Si dovrà porre molta attenzione che non entri aria nel capillare altrimenti il campione non potrà essere utilizzato.

L'emogas-analizzatore valuta il pH, la PO₂, la PCO₂ e L'HCO, l'O₂ sat. e l'eccesso basi. Dal punto di vista clinico i valori più importanti sono il pH e l'eccesso basi che, in associazione con la PCO₂, chiariscono se un basso valore di pH sia dovuto ad acidosi metabolica o respiratoria. Al contrario la PO₂ e la saturazione di ossigeno rivestono poca importanza, poiché il prelievo dallo scalpo è costituito da una miscela in quantità imprecisata di sangue venoso ed arterioso.

Un valore di pH di 7,25 o maggiore può considerarsi "normale"; al contrario un valore inferiore a 7,20 permette di definire una condizione acidotica del feto (467). **Livello II**

Per quanto riguarda valori compresi tra 7,20 e 7,25 è necessario considerarli come indici di potenziale deterioramento delle condizioni del feto e pertanto verificarne la tendenza evolutiva nel tempo, ripetendo il prelievo dopo circa 10-15 minuti.

È opportuno tenere in considerazione che l'asfissia ad insorgenza acuta è meno associata agli esiti neonatali sfavorevoli rispetto all'ipossia intrauterina prolungata (468). L'opinione corrente è che una grave asfissia alla nascita non ha generalmente una prognosi sfavorevole, dato che un'adeguata rianimazione neonatale permette di evitare la maggior parte dei danni cerebrali del neonato, e che la maggior parte dei neonati sopravvissuti all'asfis-

sia non hanno esiti neurologici sfavorevoli. È quindi necessario valutare il valore del pH soprattutto alla luce dell'andamento delle condizioni metaboliche del feto nel tempo e non come valore a sé stante. In sostanza, è possibile che una condizione prolungata di acidosi lieve possa causare danni cerebrali, mentre una condizione acuta di asfissia, di breve durata, sia associata a un buon esito neonatale. Tali osservazioni possono contribuire a spiegare l'apparente mancanza di una stretta correlazione tra valori emogasanalitici alla nascita ed esito neonatale, e soprattutto il dato di una non ridotta incidenza di paralisi cerebrale infantile, malgrado un miglioramento delle tecniche di monitoraggio fetale intrapartum (469).

Il prelievo di sangue fetale non è una misurazione continua, ma riflette il valore del pH al momento del prelievo e di conseguenza va ripetuto almeno una volta dopo breve tempo per determinarne l'evoluitività.

Nel periodo espulsivo, in caso di incertezza sulle condizioni fetali, non è consigliabile effettuare il prelievo di sangue fetale, ma altresì espletare rapidamente il parto.

Il prelievo di sangue dallo scalpo fetale è attualmente la migliore metodica per determinare l'equilibrio acido-base fetale durante il travaglio, ma è una procedura invasiva sia per il feto sia per la madre, il cui consenso dovrebbe essere ottenuto dopo averla informata dettagliatamente riguardo la metodica.

L'esecuzione del prelievo richiede che il personale abbia competenza e familiarità con la metodica e presuppone la disponibilità di uno strumentario apposito, incluso l'emogasanalizzatore, che preferibilmente dovrebbe trovarsi in sala parto. Va ricordato che il FBS è una procedura invasiva che andrebbe effettuata sulla base di precise indicazioni e la cui primaria funzione è quella di aiutare a interpretare un tracciato CTG non rassicurante.