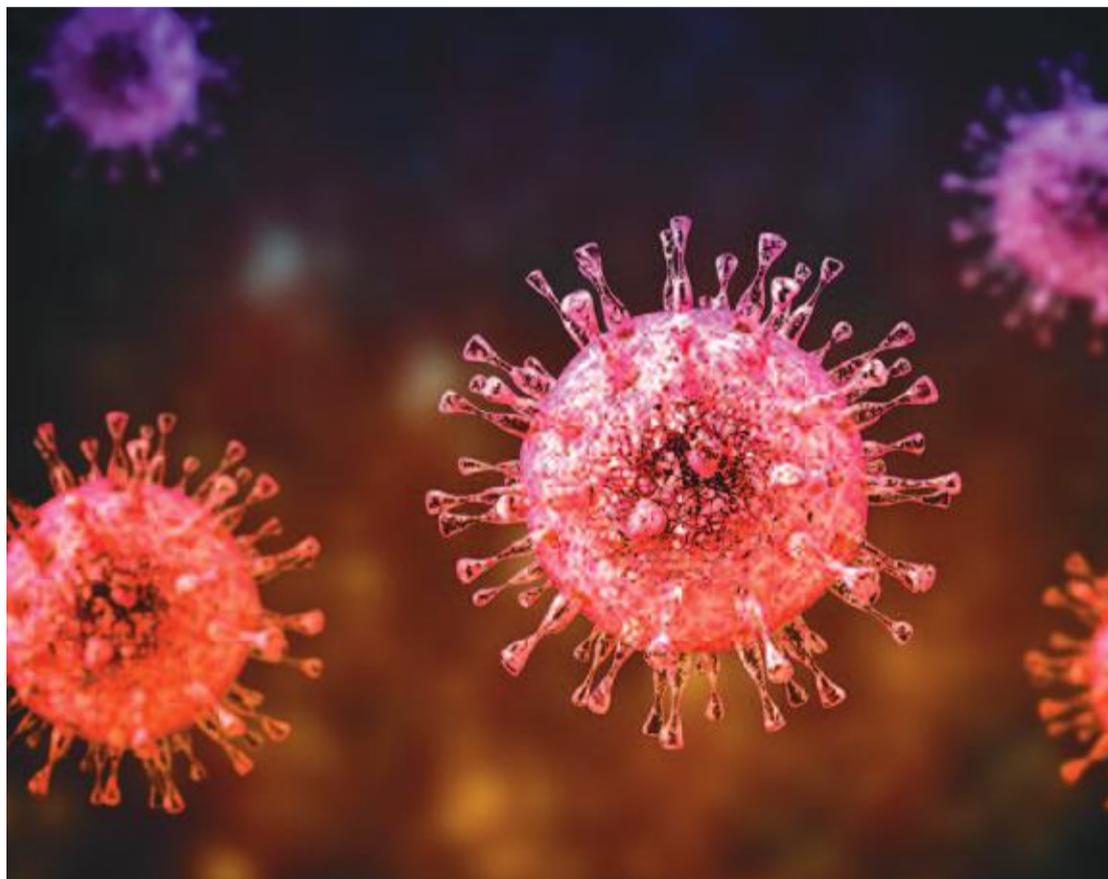


04

CONTRIBUTI

# Protocolli comportamentali nelle infezioni in gravidanza

Le infezioni in gravidanza rappresentano una sfida medica complessa ed unica nel suo genere, in quanto il loro management deve tener conto sia della salute materna che di quella fetale. La consulenza perinatale è ardua e richiede una attenta valutazione dei rischi di trasmissione materno-fetali, degli interventi per prevenire la trasmissione in utero, della diagnosi di infezione nel feto o neonato e, infine, della gestione postnatale del neonato



**MOLTE INFEZIONI** congenite sono asintomatiche alla nascita, ma alcune possono essere associate a significative sequele a lungo termine. Alcune infezioni congenite possono essere prevenute con successo, a condizione che strategie adeguate siano attuate in modo tempestivo. Consideriamo le principali infezioni che oggi si possono riscontrare in corso di gravidanza.

## CYTOMEGALOVIRUS

Il Cytomegalovirus (Cmv) è la principale causa di infezioni congenite, con una prevalenza alla nascita di circa 0,64 - 0,7 %. Lo screening di routine per l'infezione da Cmv du-

rante la gravidanza, universale o mirato, non è raccomandato. Non vi è un trattamento efficace in gravidanza; lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco CHIP effettuato in gravide con infezione primaria da Cmv contratta dalle 6 alle 26 settimane di amenorrea ha dimostrato che il trattamento con IgG iperimmuni non ha modificato significativamente il decorso dell'infezione primaria da Cmv durante la gravidanza. Le linee guida della Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) raccomandano per il management del Cmv in gravidanza:

**1 CHE LE DONNE** con una diagnosi di infezione primaria da Cmv in gra-

vidanza siano informate che il rischio di infezione congenita è in media del 30-50% e che la gravità dell'infezione varia ampiamente (Best Practice);

**2 PER LE DONNE** con sospetto di avere un'infezione primaria da Cmv in gravidanza, raccomandiamo che la diagnosi deve essere fatta per sierconversione IgG oppure con Cmv IgM positive, IgG positive e avidità IgG bassa (grado 1B);

**3 L'AMNIOCENTESI** è il migliore strumento diagnostico prenatale per rilevare l'infezione da Cmv congenita fetale, eseguita oltre le 21 settimane di gestazione e oltre le 6 settimane dall'infezione materna (grado 1C);

**4 NON RACCOMANDIAMO** lo screening di routine di tutte le donne in gravidanza per l'evidenza di infezione primaria da Cmv in questo momento (grado 1B);

**5 NON RACCOMANDIAMO** il trattamento prenatale con ganciclovir o valaciclovir; e raccomandiamo che qualsiasi terapia prenatale, sia con antivirali che con IgG iperimmuni, dovrebbe essere offerta solo come parte di un protocollo di ricerca (Best Practice).

## SARS-COVID 19

I dati epidemiologici e gli studi scientifici evidenziano chiaramente che l'infezione da Covid-19 in gravidanza influisce sia sull'andamento dell'infezione da Covid sia sugli outcomes materno-fetali della gravidanza stessa. La gravidanza è un fattore di rischio significativo per ospedalizzazione e malattia grave da Covid-19, con un rischio più che raddoppiato di ricovero in terapia intensiva e di ventilazione invasiva per le donne gravide con Covid-19 rispetto alle donne infette in età fertile. Le donne con infezione da Covid-19 in gravidanza sono a maggior rischio di sviluppare gravi patologie della gravidanza quali preeclampsia, eclampsia e sindrome HELLp con conseguente aumento di ricoveri e dell'incidenza di parti pretermine e di tagli cesarei per alterazioni del benessere materno e/o fetale. I rischi di gravi complicanze neonatali, compresa la permanenza in Tin per più di sette giorni, sembrano essere maggiori nei neonati da donne con infezione da Covid-19. La trasmissione verticale del virus sembra avvenire principalmente attraverso l'esposizione postnatale (70,5%) anche se circa il 5,7% potrebbe essere congenita (Position paper Sigo-Aogoi-Agui-Agite).

Lo studio ItOSS ha evidenziato che, durante la prima ondata pandemica, le donne con pregresse comorbidità (es. ipertensione), le donne con obe-

sità e le donne di cittadinanza non italiana hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare una polmonite da Covid-19.

Non c'è al momento evidenza di un aumentato rischio di aborto, della natimortalità o della morte neonatale in relazione all'infezione materna da Covid-19. Lo studio ItOSS ha evidenziato che, durante la prima ondata pandemica, il tasso di natimortalità rilevato in Lombardia (che ha segnalato il 53% dei casi) non presenta differenze con quello rilevato negli stessi mesi del 2019.

Le gravidanze delle donne con infezione da Sars-CoV-2 sembrano essere associate a una maggiore frequenza di parto pretermine. Lo studio ItOSS ha evidenziato che, durante la prima ondata pandemica, il tasso medio di parto pretermine è stato pari al 14,4%. Complessivamente la maggioranza dei parti pretermine (7,7%) è dovuta a cause iatrogene, il 3,5% alla rottura prematura delle membrane e il 3,2% ad insorgenza spontanea.

Il trattamento di medicina generale per il Covid-19 è principalmente di supporto ed è simile nelle pazienti gravide e non gravide. Nessuno degli studi randomizzati ha riportato risultati specifici per le donne in gravidanza. Per tale motivo la vaccinazione deve essere considerata lo strumento centrale per proteggere le donne e di conseguenza i neonati dall'infezione da Sars-Covid-19.

Il vaccino deve essere offerto a tutte le donne durante la gravidanza. Il personale sanitario è tenuto a illustrare nella maniera più chiara possibile il rapporto tra rischi e benefici, così da permettere a ogni donna di prendere la decisione più appropriata per il proprio caso. I sanitari devono raccomandare la vaccinazione dei conviventi per limitare ulteriormente il rischio di contagio delle donne in gravidanza e durante l'allattamento.

## ROSOLIA

La rosolia è una malattia virale lieve che si manifesta tipicamente durante l'infanzia. La rosolia attraversa facilmente la placenta delle donne gravide infette; nel primo trimestre, la rosolia provoca aborto spontaneo o morte fetale, oppure potrebbe svilupparsi la sindrome da rosolia congenita (CRS). L'incidenza della rosolia è notevolmente diminuita nel nostro paese grazie alla campagna di vaccinazione; tuttavia, la rosolia non è scomparsa del tutto ed è una fonte significativa di disabilità.

La gestione dell'infezione da rosolia dipende dall'età gestazionale all'inizio dell'infezione.

**INFEZIONE PRIMA DELLE 18 SETTIMANE:** il feto è ad alto rischio di infezione e sintomi gravi. L'interruzione della gravidanza potrebbe essere discussa e accettata, in particolare se l'infezione si è presentata prima delle 12 settimane. Si raccomanda un esame ecografico dettagliato e una



**GIUSEPPE ETTORE**  
Direttore Uoc Ginecologia  
e Ostetricia Arnas  
Garibaldi, Catania



**FERDINANDO GULINO**  
Uoc Ginecologia  
e Ostetricia Arnas  
Garibaldi, Catania



**CARLA ETTORE**  
Uoc Ginecologia  
e Ostetricia Arnas  
Garibaldi, Catania

## CONTRIBUTI

valutazione dell'Rna virale nel liquido amniotico, in particolare per le infezioni che si verificano tra 12 e 18 settimane. Se non viene eseguita una diagnosi prenatale, è necessario eseguire un esame pediatrico specifico nei neonati, compreso il test per la valutazione delle Rubeo-IgM.

**INFEZIONE DOPO LE 18 SETTIMANE:** la gravidanza potrebbe essere continuata con ecografie ostetriche di secondo livello seriate. Si raccomanda uno specifico esame pediatrico del neonato e il test per la valutazione delle Rubeo-IgM.

## TOXOPLASMI

L'infezione da *Toxoplasma Gondii* acquisita dalle donne durante la gravidanza e la sua trasmissione al feto continua ad essere la causa di una patologia severa ma prevenibile. Il passaggio transplacentare avviene nel 15% dei casi se l'infezione viene contratta nel 1° trimestre, nel 30% e 60%, se viene contratta rispettivamente nel 2° e 3° trimestre. Il rischio di lesione fetoneonatale è maggiore se la sierconversione avviene tra 14 e 30 settimane di amenorrea, è minore se la sierconversione avviene prima di 12 settimane o dopo 30 settimane. L'amplificazione del Dna di *T. gondii* nel liquido amniotico a 18 settimane di gestazione (il momento ottimale), o successivamente, è stata utilizzata con successo per la diagnosi prenatale della toxoplasmosi congenita. L'esame del liquido amniotico mediante Pcr dovrebbe essere preso in considerazione per le donne in gravidanza (senza controindicazione alla procedura) che:

- HANNO RISULTATI** dei test sierologici diagnostici altamente indicativi di un'infezione acquisita durante la gestazione o poco prima del concepimento;
- HANNO EVIDENZA** di danno fetale mediante esame ecografico (ad es. ventricolomegalia o calcificazioni epatiche o cerebrali);
- SONO SIGNIFICATIVAMENTE** immunodepressi e quindi a rischio di riattivazione della loro infezione latente (ad eccezione delle donne con Aids). L'amniocentesi può essere meno consigliabile per i pazienti coinfectati con *T. gondii* e Hiv, a causa del rischio di infettare il feto con l'Hiv durante l'amniocentesi.

L'ecografia è raccomandata per le donne con infezione acuta (sospetta o diagnosticata) acquisita durante la gravidanza o poco prima. L'ecografia può rivelare la presenza di anomalie fetali, tra cui idrocefalo, calcificazioni cerebrali o epatiche, splenomegalia e ascite.

Il monitoraggio clinico e il trattamento della toxoplasmosi dipendono dall'epoca gestazionale di sierconversione:

- INFEZIONE MATERNA** periconcezionale o acquisita nelle prime 18 settimane di epoca gestazionale: **SPIRAMICINA** (1 g per 3/die fino al parto)

- INFEZIONE MATERNA** acquisita dopo 18 settimane di epoca gestazionale (o se Pcr positiva su liquido amniotico):

**SULFADIAZINA** (1g ogni 8 ore)

**PIRIMETAMINA** (50 mg il 1° giorno, poi 25 mg/die)

**ACIDO FOLICO** (2 cpr al die per tutto il trattamento e per una settimana dopo la fine)

## PARVOVIRUS B 19

L'infezione da parvovirus umano hPV B19 è l'agentevirale più comune associato a eruzioni cutanee nei bambini in età scolare.

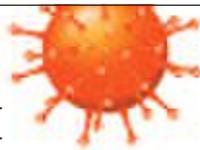
L'infezione da hPV B19 durante la gravidanza è per lo più asintomatico per la madre e non provoca danni al feto. Tuttavia, nelle donne in gravidanza immuno compromesse o affette da preesistenti condizioni ematologiche, o feti infetti dove c'è un'inflammatione tissutale diffusa, può determinare mortalità o grave morbilità. Le linee guida sulla gravidanza fisiologica (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e CEVEAS), non prendono in considerazione l'esecuzione delle indagini di screening in epoca preconcezionale o in gravidanza. Tuttavia esistono situazioni a rischio in cui può essere indicata l'esecuzione dell'indagine sulla madre al fine di permettere una gestione consapevole della gravidanza complicata dall'infezione, quali:

- ANOMALIE** ecografiche suggestive di infezione fetale
- CONTATTI** stretti con individui infetti
- SEGNI/SINTOMI** suggestivi di malattia materna.

La diagnosi avviene principalmente attraverso sierologia e Pcr. La sorveglianza richiede l'ecografia sequenziale e lo screening Doppler per segni di anemia fetale, insufficienza cardiaca e idrope.

Non sono disponibili terapie antivirali o vaccini specifici per infezione da hPV B19. L'idrope fetale da B19 può risolversi spontaneamente o portare a morte fetale. La procedura di trasfusione fetale intrauterina, ha dimostrato la possibilità di outcome favorevole e prevenzione della morte fetale. In caso di severa anemia fetale dopo la 18ª settimana di gestazione, può essere presa in considerazione l'opportunità di praticare tale procedura, presso centri di riferimento con adeguata esperienza e training degli operatori.

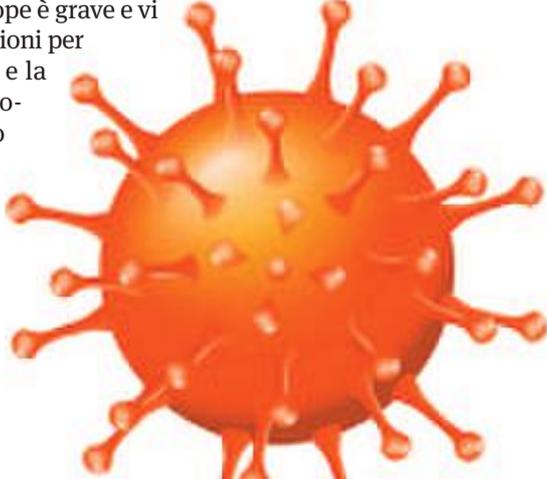
Il cardine della terapia fetale è il parto. Tuttavia, anche se il feto è vitale, se il grado di idrope è grave e vi sono preoccupazioni per la rianimazione e la ventilazione neonatale, il ritardo del parto e la terapia fetale possono essere ancora più appropriati.



Il monitoraggio clinico e il trattamento della toxoplasmosi dipendono dall'epoca gestazionale di sierconversione



Non sono disponibili terapie antivirali o vaccini specifici per infezione da hPV B19. L'idrope fetale da B19 può risolversi spontaneamente o portare a morte fetale



## 05

## CONTRIBUTI

Le complicanze emorragiche legate alla gravidanza sono sempre state oggetto di studio e grande attenzione perché hanno rappresentato la causa principale di mortalità materna (1-2). Tra le cause di morte materna l'Emorragia post partum (Epp) è la più contenibile e quasi azzerabile se si dispone di una organizzazione sanitaria ed un team work di sala parto ben coordinato, addestrato e formato (3).

Per questo motivo tutte le società scientifiche ostetriche hanno elaborato linee guida e raccomandazioni per supportare gli operatori di sala parto e ridurre la mortalità materna da Epp.



CLAUDIO CRESCINI  
Vicepresidente Aogoi

**LA COMPLESSITÀ DELLA PROBLEMATIC**A e la difficoltà se non la impossibilità in alcuni casi di produrre studi randomizzati ha fatto sì che esistano tra le varie linee guida per l'Epp numerose e sostanziali differenze (4).

Lo strumento più utilizzato per "pesare" la forza di una raccomandazione basandosi sulle prove scientifiche e di conseguenza sugli studi randomizzati disponibili è il sistema Grade (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) (5).

Il sistema Grade offre due livelli di raccomandazione: forte e debole in base al rapporto rischio/beneficio. La raccomandazione è **forte** (si raccomanda l'utilizzo a tutti con forza) quando gli effetti benefici attesi da un intervento medico sono superiori agli effetti indesiderati mentre è **debole** (si suggerisce soltanto) se questo vantaggio è meno sicuro. A ciò si aggiunge la valutazione della qualità delle prove a sostegno della raccomandazione. Se le prove sono basate su studi di alta qualità (meta-analisi e studi randomizzati controllati) il grado sarà A, se derivano da studi randomizzati che hanno dei limiti o da studi osservazionali ma con larga casistica il grado sarà B ed infine verrà attribuita la lettera C agli studi con significatività più debole e meno forza statistica. Quindi teoricamente il massimo della certezza e sicurezza è la raccomandazione forte di grado A mentre la raccomandazione meno affidabile è quella debole di grado C. Bisogna però essere sempre molto attenti nel giudizio e nella applicazione clinica perché una evidenza di grado A non implica automaticamente una forte raccomandazione. L'esempio più citato è quello della raccomandazione forte del trattamento profilattico con warfarin a lungo termine dopo un primo episodio di tromboosi venosa in assenza di cause oggettive. Studi randomizzati di alta qualità ne avevano dimostrato senza ombra di dubbio l'efficacia nel ridurre le ricorrenze trombotiche ma il prezzo pagato in termini di complicanze emorragiche rendeva la raccomandazione debole nonostante una qualità di grado A.