

ESAMI IN GRAVIDANZA

Calendario degli esami previsti nella gravidanza in normale evoluzione descritto nel:

- DM 10/09/1998 – “aggiornamento [...] recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità”

poi rivisto dal

- DPCM 12/01/2017 – “definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza” in particolare l’allegato 10a,b,c – prestazioni concernenti la gravidanza

Tra i primi esami che vengono effettuati in gravidanza ci sono il gruppo sanguigno e il fattore Rh.

Gruppo sanguigno AB0 e RH

Il gruppo sanguigno è determinato geneticamente e non cambia durante la vita.

I vari gruppi sono definiti dalle proteine che sono presenti nel globulo rosso; quelle del gruppo AB0 o Rh sono quelle che più facilmente scatenano una risposta immunitaria.

In gravidanza ci interessano soprattutto le proteine dell’immunità ovvero quelle del gruppo ABO e del Rh. Sia le proteine che determinano il gruppo AB0 che la proteina D sono in grado di essere riconosciute dal nostro sistema immunitario e scatenare reazioni immunitarie in caso di incompatibilità.

Se sul globulo rosso è presente la proteina D la persona è Rh+ , se è assente la proteina D è Rh -.

Le persone di gruppo Rh- producono anticorpi anti-D che scatenano una reazione immunitaria al contatto con il gruppo Rh+

Quando una donna necessita di una trasfusione è necessario guardare la compatibilità, in base al gruppo e quindi agli antigeni si può trasfondere un determinato gruppo.

In gravidanza è importante anche il fattore Rh, se è Rh negativo sulla membrana non ha antigeni quindi produce anticorpi se viene in contatto con un gruppo Rh positivo, questo è definito incompatibilità. Nell’ambito della gravidanza si verifica un contatto tra il sangue materno e quello fetale (il cui gruppo dipende anche dal gruppo sanguigno paterno), che può essere incompatibile con quello materno >>> alloimmunizzazione materna = risposta immunologica materna verso gli eritrociti estranei di derivazione paterna ereditati dal feto.

Il gruppo del neonato non si conosce fino alla nascita: (in caso di mamma Rh-) il contatto con il sangue del bambino Rh+ mette in allarme il sistema immunitario materno che comincia a produrre una certa quantità di anticorpi IgM (non in grado di attraversare la barriera placentare).

A un eventuale secondo contatto, il sistema immunitario materno ha memoria e produce IgG, che possono attraversare la barriera placentare causando aborto, morte endouterina o malattia emolitica del neonato (ittero, anemia, edema e idrope) > gli anticorpi prodotti dalla mamma distruggono i globuli rossi fetali.

In realtà sono quasi tutte condizioni patologiche quelle in cui una donna entra in contatto con il sangue del feto ed è raro che ciò succeda nel periodo della gravidanza, il rischio è per la gravidanza successiva.

Durante la gravidanza il contatto con gli eritrociti fetali, eventualmente diversi da quelli materni, può avvenire in occasioni quali aborto o minaccia di aborto, diagnosi prenatale invasiva, distacco della placenta, parto e raramente anche in assenza di qualcuno di questi eventi

Il **test di Coombs/test dell’antiglobulina indiretto** serve a rilevare la presenza di anticorpi anti-eritrociti (proteine D, A o B) all’interno del sangue materno >> la presenza di anticorpi circolanti si verifica quando un individuo è stato esposto a globuli rossi diversi dai propri. È un test che studia la reazione che ha il sangue della donna.

Il test si fa in tutte le donne gravide Rh -, in realtà si fa anche alle donne Rh + perché pur essendo una problematica legata al fattore Rh, è possibile più raramente avere reazioni avverse anche

all'interno del gruppo AB0 per incompatibilità (in questo caso nel sangue della mamma si cercano gli anticorpi contro il sangue del bambino es. bambino B+ e mamma A+: si cercano nel sangue materno anticorpi anti-B)

ATTENZIONE: essendo gli anticorpi eventualmente responsabili dei danni a carico del feto di tipo IgG (la cui produzione richiede tempi prolungati), è raro che la reazione anticorpale abbia degli effetti sul prodotto del concepimento nell'ambito della gravidanza in corso, ma una volta avvenuta l'alloimmunizzazione materna, in caso di gravidanza successiva, si assisterà alla distruzione degli eritrociti fetali da parte delle IgG materne

Immunoprofilassi anti-Rh = somministrazione intramuscolare di immunoglobuline anti-D di derivazione umana, che impediscono la reazione anticorpale materna a contatto con il sangue fetale

- una dose a 28W > dopo questa somministrazione il test di Coombs risulterà positivo
- una dose entro due giorni dal parto se il gruppo sanguigno del bambino è positivo
- a seguito di questa somministrazione dopo 6/8 settimane viene fatto nuovamente il test di Coombs per verificare che la donna non abbia sviluppato anticorpi

Quindi attraverso un'immunoprofilassi, si blocca il sistema immunitario e ciò fa in modo che la mamma non entri in contatto con l'antigene D, per questo la profilassi è detta Anti D.

Questa profilassi si fa a tutte a 28 settimane, nel momento del parto si fa un prelievo dal cordone per prelevare il gruppo del bambino, se il gruppo è positivo entro 3 giorni dal parto si fa la profilassi.

Raccomandazioni:

- *la determinazione del gruppo sanguigno e del fattore Rh deve essere offerta nel I trimestre a tutte le donne in gravidanza*
- *l'immunoprofilassi anti-Rh deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza di gruppo Rh- (non sensibilizzate) a 28 settimane*
- *in tutte le donne, indipendentemente dal loro stato Rh, deve essere indagata la presenza di anticorpi anti-emazie (test di Coombs indiretto) nel I trimestre a 28W*
- *a tutte le donne con un titolo anticorpale clinicamente rilevante deve essere offerta una consulenza in un centro specializzato*
- *In tutte le donne Rh-, in caso di eventi di possibile contatto con gli eritrociti fetali, deve essere offerta la somministrazione di immunoglobuline anti-D entro 72 h*
- *Avvenuto il parto in donna Rh- è possibile aspettare il risultato del gruppo sanguigno neonatale (prelevando un campione ematico alla nascita dal cordone ombelicale) e somministrare entro le 72 ore dalla nascita le immunoglobuline anti-D alla madre in caso di incompatibilità*

* Quando il bimbo ha un ittero elevatissimo, il pediatra chiede il gruppo della mamma, si prende il gruppo del bimbo e si cerca nel sangue della mamma gli anticorpi anti D, se ci sono quello è il motivo dell'ittero.

Quindi si fa a tutte gruppo e test di coombs.

Quando le donne non hanno fatto immunoglobuline e hanno test di coombs positivo, si manda la donna in un centro specializzato.

A distanza di 6/8 settimane dalla somministrazione di immunoglobuline dopo il parto, si rifà il test di coombs.

EMOCROMO

Si esegue rilevare anemia e emoglobinopatie (alterazioni del globulo rosso che vanno ad interferire con il trasporto di ferro da parte dell'emoglobina)

Modificazioni ematologiche in gravidanza:

- il volume plasmatico aumenta tra il 30% e il 50% (circa 1,5L), mentre la massa eritrocitaria aumenta in media solo del 20%

- ne deriva una emodiluzione (apparente diminuzione dell'emoglobina e della concentrazione di proteine plasmatiche) che comporta un abbassamento dei livelli considerati normali di emoglobina e di massa eritrocitaria circolante e che raggiungono il valore minimo tra 16 e 22 settimane

Si considera normale in gravidanza un contenuto emoglobinico maggiore o uguale a 11 mg/dl nel I trimestre e a 10,5 mg/dl nel II e III trimestre > valori inferiori richiedono un'integrazione di ferro, anche se le raccomandazioni sulla gravidanza fisiologica attribuiscono un valore maggiore al riconoscimento e al trattamento dell'anemia in gravidanza piuttosto che all'integrazione routinaria di ferro.

Un quantitativo di ferro circolante adeguato aumenta la contrattilità uterina dopo il parto diminuendo il rischio di emorragia postpartum (NICE e OMS)

Il supplemento di ferro serve a garantire una quantità di ferro adeguata nel sangue diluito che in % ha un numero di globuli rossi minore.

È necessario offrire alle donne in gravidanza uno screening precoce dell'anemia (emocromo), che deve essere ripetuto a 28 settimane per disporre di un tempo adeguato per il trattamento (se necessario) e tra 33 e 37 settimane.

- devono essere indagati i casi di livelli di emoglobina inferiori al normale per l'epoca di gravidanza e deve essere prescritta la terapia opportuna.

La ferritina sierica (proteina di immagazzinamento di ferro) rappresenta il metodo più accurato per determinare il contenuto ematico di ferro e la presenza di anemia: livelli di questa proteina inferiori a 50 g/L all'inizio della gravidanza necessitano una correzione, mentre valori intorno agli 80 g/L sembrano essere adeguati per impedire una carenza di ferro.

Il valore dell'emoglobina ci informa sulla presenza o meno di uno stato di anemia, ma non ci dice nulla sulla sua patogenesi (es. carenza di ferro o emoglobinopatia).

- L'anemia falciforme e le talassemie sono le emoglobinopatie più diffuse, ereditabili per via autosomica recessiva dai genitori affetti (omozigoti) o portatori (eterozigoti)
- anemia a cellule falciformi: dolore ischemico, danno d'organo e crisi emolitiche
- b-talassemia major: anemia grave > sopravvivenza legata all'esecuzione di trasfusioni periodiche

Raccomandazioni:

- *in epoca pre-concezionale, a tutte le donne devono essere assicurati counselling e test in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia)*
 - *in gravidanza, alla prima visita (idealmente entro 10 settimane), i professionisti devono offrire informazioni e screening delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza. Il test deve essere effettuato preferibilmente utilizzando la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC)*
 - *la ricerca, preferibilmente attraverso la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC), deve essere offerta in tutti i casi in cui la Hb corpuscolare media sia inferiore a 27 picogrammi, se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia, counselling e screening devono essere tempestivamente offerti anche all'uomo*
- *queste raccomandazioni attribuiscono valore al rapporto benefici/danni e benefici/costi dello screening universale in aree con elevata prevalenza di emoglobinopatie, come quella del bacino del Mediterraneo.*

Se l'emocromo viene fatto troppo precocemente è difficile individuare anemie-gravidanza correlate

ESAME URINE:

Alcune modificazioni dell'apparato urinario espongono ad un aumento del rischio di infezioni del tratto urinario:

- gli ureteri si dilatano, si allungano e diventano maggiormente tortuosi: diminuisce la peristalsi e si raccolgono volumi urinari maggiori, ma aumenta il rischio di infezioni
- le pareti della vescica diventano edematose e più lasse > svuotamento spesso incompleto durante la minzione, stasi urinaria e aumento del rischio di infezioni del tratto urinario

Ricerca di batteri

La batteriuria asintomatica è definita come la colonizzazione batterica persistente del tratto urinario senza sintomatologia associata; si verifica nel 2%-5% delle donne in gravidanza ed è associata a pielonefrite, parto pretermine e basso peso alla nascita.

Si pone diagnosi di batteriuria (= batteriuria positiva) con la rilevazione di almeno 105 unità formanti colonie al ml: in caso di batteriuria positiva va eseguita l'urinocoltura da mitto intermedio che permette di identificare il batterio responsabile dell'infezione

Urinocoltura – raccomandazioni:

- *all'inizio della gravidanza deve essere proposto lo screening per la batteriuria asintomatica basato sull'urinocoltura, con campione prelevato da mitto intermedio, poiché l'identificazione e il riconoscimento della batteriuria asintomatica riduce il rischio di pielonefrite*
- *i professionisti devono informare la donna circa la corretta raccolta, la conservazione e il trasporto del campione*
- *per porre una diagnosi di batteriuria è necessario il rilievo di almeno 105 unità formanti colonie/ml su due campioni successivi di urine positivi per lo stesso germe*
- *nelle donne in cui, nel corso della gravidanza, si riscontra la presenza di batteriuria all'esame delle urine è opportuno ripetere l'urinocoltura*

INFEZIONE DA HIV:

Si stima che, ogni anno, in Italia si infettino circa 3500-4000 persone con il virus umano dell'immunodeficienza acquisita (human immunodeficiency virus).

I dati sulle gestanti HIV-positivo vengono raccolti ed analizzati dal progetto nazionale per la sorveglianza sul trattamento antiretrovirale in gravidanza; da questo progetto, che dal 2004 ha raccolto dati su oltre 400 gravidanze, emerge che:

- solamente una donna HIV-positiva su quattro che vanno incontro a gravidanza ha svolto un counselling preconcezionale;
- una su due non pianifica la gravidanza;
- una donna su quattro ha saputo solamente nel corso della gravidanza di aver contratto il virus delle sieropositive il 40% è già in terapia antiretrovirale al momento del concepimento
- non sono stati segnalati casi di trasmissione verticale fra le donne che hanno svolto la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione

L'identificazione precoce durante la gravidanza delle donne sieropositive è finalizzata a ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale del virus (mother-to-child transmission, MTCT); infatti, in assenza di qualunque intervento preventivo, la MTCT è elevata (15-30%).

Oltre l'80% degli episodi di trasmissione del virus avviene nel III trimestre di gravidanza, durante il parto: mettendo in atto interventi preventivi il rischio di MTCT si riduce a meno dell'1% >> taglio cesareo programmato a 38W e comunque prima della rottura delle membrane, profilassi con zidovudina e alimentazione artificiale del neonato.

Nei paesi in via di sviluppo, dove non è possibile accedere ai bacini di acqua potabile e dove non c'è latte artificiale, si procede comunque con l'allattamento al seno perché il non allattamento comporterebbe la non alimentazione del neonato e, quindi, la sua morte.

Diagnostica: ricerca di anticorpi anti HIV1-2 con metodo immunoenzimatico (test ELISA) che permette di rilevare gli anticorpi nel 95% dei casi a 3 mesi dall'infezione (periodo finestra).

- i test positivi devono poi essere confermati con il test di Western Blot

Terapia: interventi in epoca prenatale (es. terapia antiretrovirale e taglio cesareo) o postnatale (es. estensione dall'allattamento) si sono mostrati efficaci nel ridurre la trasmissione madre-figlio

Raccomandazioni:

- *lo screening per l'HIV deve essere offerto a tutte le donne all'inizio della gravidanza e al terzo trimestre per consentire di programmare (per le donne risultate positive) gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio*
- *ogni struttura sanitaria deve definire il percorso assistenziale per la donna in gravidanza HIV positiva, per garantirle l'assistenza da parte di un gruppo multidisciplinare di specialisti*

ROSOLIA:

Lo scopo dello screening in gravidanza è quello di verificare l'immunità della madre tramite rubeotest e, quindi, identificare le donne suscettibili all'infezione.

La rosolia è caratterizzata da rash febbrile, ma può essere asintomatica nel 20-50% dei casi; la trasmissione dell'infezione al feto può determinare aborto e morte fetale, o la sindrome da rosolia congenita (SRC) con difetti della vista fino alla cecità completa, sordità, malformazioni cardiache e ritardo mentale.

Non c'è un trattamento per ridurre la trasmissione materno-fetale: solamente dopo il parto, per il timore di rischi teratogeni, è consigliabile eseguire la vaccinazione nelle donne suscettibili per proteggere le future gravidanze, attualmente la vaccinazione anti-rosolia rientra, insieme ai vaccini per parotite e morbillo, fra i vaccini previsti dal calendario nazionale per tutti i nuovi nati all'età di 12-15 mesi

- la vaccinazione in gravidanza, invece, è sconsigliata per i possibili effetti teratogeni sul feto
Dagli anni '80 veniva consigliato a tutte le donne in età fertile

Diagnostica: i test immunoenzimatici come ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) sono validi per lo screening degli anticorpi anti-rosolia e per l'identificazione delle donne suscettibili

Raccomandazione:

- *lo screening sierologico per la suscettibilità alla rosolia deve essere offerto a tutte le donne all'inizio della gravidanza. Nelle donne risultate suscettibili il test deve essere ripetuto a 17 settimane e deve essere programmata la vaccinazione nel periodo postnatale, allo scopo di proteggere eventuali future gravidanze*

Questa raccomandazione attribuisce valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne suscettibili in modo da pianificare una vaccinazione postpartum e, allo stesso tempo, di informare le donne dei rischi per lo sviluppo fetale associati all'infezione

CITOMEGALOVIRUS (CMV):

Appartiene alla famiglia degli herpes virus. Una volta avvenuta l'infezione rimane latente per tutta la vita e può riattivarsi.

La malattia è specie-specifica: l'uomo è il solo serbatoio.

La trasmissione può avvenire per via orizzontale, per contatto diretto o indiretto da persona a persona o, in gravidanza, per via verticale da madre a feto.

Il virus si ritrova nelle urine, nelle secrezioni oro-faringee, nelle secrezioni cervicali o vaginali, nello sperma, nelle lacrime e nel sangue.

Gli oggetti possono avere un ruolo nella trasmissione: il virus è stato ritrovato sulle superfici di plastica e sui giocattoli per ore dopo la sua emissione.

Una volta avvenuta l'infezione da CMV si mantiene latente per tutta la vita e si può riattivare periodicamente.

In Italia uno studio multicentrico ha stimato una sieroprevalenza di circa l'80%, simile a quella di altri paesi europei: la maggioranza delle donne ha quindi già avuto un'infezione primaria ed è difficile che questa avvenga proprio durante la gravidanza.

La reinfezione non è detto che avvenga per lo stesso ceppo con cui si è entrati in contatto.

La donna in gravidanza può contrarre un'infezione primaria (quando è acquisita per la prima volta) o secondaria (per riattivazione del virus latente o reinfezione da nuovo ceppo). La trasmissione verticale dalla madre al feto non avviene sempre: il rischio è di 30%-40% nella forma primaria e 0,5%-2% nella forma secondaria.

L'incidenza di sieroconversione in gravidanza per infezione primaria risulta in letteratura di 1%-2%. Se la trasmissione materno-fetale avviene i neonati con infezioni congenite si possono presentare:

- asintomatici (85%-90%): circa il 10% di questi presenterà sequele tardive > difetto uditivo neurosensoriale e, in casi più rari, ritardo mentale
- sintomatici (10%-15%): circa il 90% di questi svilupperà sequele neurosensoriali > ritardo mentale, ritardo psicomotorio, disturbi dell'apprendimento, autismo, ipotonia, paresi, epilessia, difetti di vista e udito

La diagnosi di infezione materna primaria da CMV in gravidanza dovrebbe essere basata sulla comparsa di IgG virus-specifiche nel siero di una donna in precedenza sieronegativa (con IgM negative) o sulla rilevazione di anticorpi IgM specifici associati con IgG a bassa avidità (infezione avvenuta negli ultimi 3 mesi = alta avidità: infezione avvenuta precedentemente agli ultimi 3 mesi).

La diagnosi prenatale di infezione fetale da CMV dovrebbe essere basata sull'amnio-centesi, effettuata almeno 7 settimane dopo la data presunta dell'infezione materna e dopo 21W di gestazione > sono necessarie da 5 a 7 W dopo l'infezione fetale per la replicazione nel rene di una quantità di virus rilevabile nel liquido amniotico.

In seguito alla diagnosi di infezione fetale da CMV a determinare la prognosi del feto possono contribuire eventuali anomalie ecografiche rilevate attraverso ecografie seriate ogni 2-4 settimane. N.B è importante comunicare che l'assenza di segni ecografici non garantisce un esito normale della gravidanza.

Trattamento: non sono disponibili farmaci di provata efficacia e sicurezza per la prevenzione della trasmissione o il trattamento dell'infezione da CMV.

Le linee guida affermano che non esistono prove che dimostrano l'efficacia dello screening per CMV di routine mediante test sierologici di tutte le donne in gravidanza; lo screening, invece, ha efficacia comprovata nelle donne in condizioni di rischio (quelle che sviluppano malattia simil-influenzale durante la gravidanza, le lavoratrici sieronegative che hanno in custodia dei bambini, le donne in gravidanza che hanno un bambino in asilo nido o dopo il rilevamento dei segni ecografici indicativi di infezione).

Una volta che la mamma abbia IgG positive e IgM negative non possiamo nemmeno rassicurare la mamma dicendole che non può più andare incontro a reinfezione.

È un'infezione che può portare conseguenze, nella realtà quasi tutte le donne in gravidanza fanno l'esame per il citomegalovirus.

Bisogna saper fare counseling, dicendo alla mamma che non ci sono raccomandazioni, che anche se la mamma risulta negativa o lo ha già contratto non è detto che non possa andare incontro a seconde infezioni e non ci sono terapie, non essendo un esame raccomandato dalle linee guida è un esame che la mamma deve eseguire pagandolo di tasca sua.

Raccomandazione:

- *lo screening dell'infezione da citomegalovirus non deve essere offerto alle donne in gravidanza poiché non ci sono prove di efficacia a supporto dell'intervento*
- *non si trova tra gli esami consigliati dal DPCM e nell'agenda del percorso nascita:*

informare la donna sul fatto che è un esame a pagamento

- *La diagnosi di infezione fetale di per sé non è un indicatore di malattia; non è stato ancora identificato un marker del periodo prenatale per prevedere se un feto con infezione congenita sarà sintomatico o meno o se si svilupperanno sequele di qualche tipo. Inoltre, non si conoscono terapie efficaci e sicure*

Questa raccomandazione attribuisce valore all'alta sieroprevalenza della infezione nella popolazione italiana, alla ridotta gravità delle sequele neonatali conseguenti ad un'infezione materna secondaria, all'assenza di trattamenti prenatali di provata efficacia e sicurezza per la trasmissione verticale

EPATITE B

Virus a DNA della famiglia Herpesviridae. Le linee guida cercano di capire quando sia il momento migliore per eseguire il test. Dopo un periodo di incubazione variabile da 2 settimane a 4-6 mesi; provoca un'infezione acuta, spesso asintomatica, che può sfociare nello 0,1%-0,5% dei casi in epatite fulminante.

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) rappresenta un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo; è abbastanza presente infatti si stimano 350 milioni di individui nel mondo con infezione cronica a rischio per complicanze come il cancro al fegato o patologie progressive del fegato. La frequenza di cronicizzazione dell'infezione acuta dipende dall'età in cui questa viene acquisita: varia da 1% a 5% negli adulti mentre può arrivare anche a 90% nei bambini.

- Trasmissione per via orizzontale, per esposizione parenterale (apparente e inapparente) e attraverso i rapporti sessuali
- Trasmissione verticale da madre a figlio >> il rischio di trasmissione perinatale da madre a figlio, che è la modalità principale di trasmissione dell'infezione nei paesi ad elevata endemia, arriva fino al 90% nei neonati di madre HBsAg e HBeAg positiva; mentre è di circa 10%-20% nei neonati di madri solo HBsAg positive

praticamente tutti i neonati che acquisiscono l'infezione in epoca perinatale sviluppano un'infezione cronica

HBsAg= replicazione del DNA in atto
(anticorpi diretti contro il nucleo)

HBeAg = contatto con il virus
(anticorpi sulla membrana)

HBeAg positiva significa che l'infezione è in atto, HBsAg positiva significa che la mamma ha avuto infezione.

Tutti i neonati che hanno infezione in epoca perinatale poi vanno incontro ad infezione cronica. Innanzitutto la diagnosi è fondamentale quindi lo screening in gravidanza viene fatto sempre per HBsAg. Poi viene fatto anche un test di conferma con nuovo campione se il primo è positivo e poi test per HBeAg se viene confermata la positività.

Per quel che riguarda la profilassi, alla nascita viene fatto immediatamente il vaccino anti epatite B e la somministrazione ai figli delle madri positive di immunoglobuline HIBG.

Allo scopo di prevenire la trasmissione madre-figlio è necessario identificare le donne in gravidanza portatrici dell'HBV attraverso lo screening di campioni di sangue in tre fasi:

1. screening per HBsAg
2. test di conferma con un nuovo campione se il primo prelievo ha fornito un risultato positivo
3. test per HBeAg se viene confermata la positività (indice di replicazione attiva del virus)

Profilassi: più del 90% delle infezioni perinatali da HBV può essere prevenuta attraverso l'identificazione delle madri HBsAg positive effettuando lo screening prenatale per HBsAg

- solo HBsAg positive >> vaccino anti-epatite B alla nascita
- HBeAg + HBsAg positive >> vaccino anti-epatite B alla nascita e somministrazione di immunoglobuline (HBIG)

Raccomandazione:

- *lo screening sierologico per l'epatite B deve essere offerto nel III trimestre a tutte le donne in gravidanza, per consentire di programmare (per le donne risultate positive) gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio. Durante la gravidanza non si può impedire la trasmissione, si può solo fare il vaccino alla nascita*

Questa raccomandazione attribuisce valore alla disponibilità di interventi di provata efficacia nella riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'infezione da HBV

EPATITE C

È una delle principali cause di cirrosi epatica, carcinoma epatocellulare e insufficienza epatica, è un grande problema di sanità pubblico.

Il rischio di trasmissione materno-fetale è di 3%-5% e sembra correlato alla viremia materna; tale rischio è aumentato (fino a 40%-60%) se la madre ha contemporaneamente una infezione da HIV il decorso nei neonati infetti è generalmente benigno nel breve e medio termine.

Diagnostica: i test di screening comprendono la ricerca degli anticorpi anti-HCV nel siero tramite test ELISA. In seguito a un risultato positivo viene eseguito un secondo test ELISA di conferma: se confermato positivo, dopo aver informato la donna, si esegue test di conferma su un secondo campione di sangue

Terapia: non sono attualmente disponibili strategie comportamentali o terapeutiche in grado di ridurre la trasmissione verticale (dalla madre al feto) di HCV

- il decorso clinico dell'HCV nei bambini che hanno acquisito il virus dalla madre non è chiaro: una proporzione di neonati infetti può divenire successivamente HCV-RNA sieronegativa

Raccomandazione:

- *la linea guida afferma che alle donne in gravidanza non deve essere offerto lo screening per il virus dell'epatite C poiché non ci sono prove evidenti della sua efficacia nella pratica. La ricerca di anticorpi anti-HCV deve essere circoscritta alle donne appartenenti alle categorie a rischio per infezione da HCV*

Questa raccomandazione attribuisce valore alla mancanza di strategie comportamentali o terapie di provata efficacia in grado di ridurre la trasmissione verticale di HCV.

Il decreto ministeriale invece dice di svolgerlo a termine gravidanza, per la protezione del professionista sanitario e la gestione del materiale del parto usato per quella donna, anche se comunque per tutte le donne tutto il materiale viene smaltito e considerato potenzialmente rischioso.

STREPTOCOCCO DI GRUPPO B – indagine strumentale mediante tampone vagino rettale

Lo streptococco di gruppo B (*Streptococcus Agalatae*, GBS) è una delle principali cause di infezione neonatale (polmonite, meningite, sepsi e morte).

Il batterio può essere presente nel tratto gastrointestinale o genitale della donna in maniera sintomatica o asintomatica >> colonizzazione batterica materna intraparto.

Circa l'80% delle sepsi neonatali da GBS è dovuta a trasmissione durante il travaglio e il parto. Il tampone vagino-rettale eseguito tra 35 e 37 settimane di gestazione appare il test più sensibile (79%-97%) e specifico per identificare le donne con probabile colonizzazione batterica al parto. Essa può essere intermittente o transitoria: per questo il valore predittivo positivo di un esame colturale eseguito a più di 5 settimane dal parto è basso e risulta di scarsa utilità clinica

anche un tampone positivo eseguito precedentemente, viene considerato positivo ai fini del trattamento anche al termine

Lo streptococco può essere presente anche nelle urine, quindi si può fare anche urinocoltura per fare diagnosi. Se una donna ha il tampone vagino rettale negativo ma urinocoltura positiva bisogna considerare la donna positiva per streptococco.

Un esame urine positivo per la presenza di GBS è considerato un segno di colonizzazione materna e di aumentato rischio di infezione neonatale > indicazione al trattamento antibiotico (intrapartum) esame urine positivo con tampone negativo: la donna viene trattata come positiva

Il trattamento è mirato alla prevenzione della malattia neonatale, ci sono diverse strategie:

- screening colturale in gravidanza per tutte le donne, con trattamento antibiotico intraparto solo per le positive > ha una maggiore efficacia sull'infezione precoce del neonato
- trattamento antibiotico mirato in situazioni di rischio clinico per trasmissione verticale a prescindere dal risultato del tampone
- parto pretermine (< 37W)
- febbre materna
- prolungata rottura delle membrane (> 18 ore)
- liquido amniotico tinto e/o maleodorante
- precedente figlio con infezione neonatale
- batteriuria durante la gravidanza

Raccomandazioni:

- *l'esecuzione dello screening dell'infezione da streptococco di gruppo B con tampone vaginale e rettale e terreno di coltura selettivo è raccomandata per tutte le donne a 36-37W*
- *le donne in gravidanza con infezione da streptococco di gruppo B devono ricevere un trattamento antibiotico intraparto*

SIFILIDE:

È un'infezione a trasmissione sessuale, ma può avvenire anche trasmissione verticale durante la gravidanza e il parto. I dati delle notifiche di malattia infettiva indicano un incremento delle infezioni da sifilide in Italia.

- trasmissione orizzontale per via sessuale
- trasmissione verticale per via transplacentare

L'infezione in gravidanza può comportare gravi danni fetali per la possibilità di trasmissione verticale sia per via transplacentare che al momento del parto: morte endouterina fetale (fino a 1/3 dei casi), parto pretermine, anomalie congenite, infezione neonatale attiva.

La sifilide primaria e secondaria, se non trattate, comportano un rischio di trasmissione fetale del 70-100%, se trattate il rischio scende all'1,8%, la prevenzione e la diagnosi della sifilide congenita dipendono quindi dalla diagnosi e dal trattamento dell'infezione della donna in gravidanza

La diagnosi avviene mediante due tipi di test:

- non specifici per il treponema (es. VDRL – venereal disease research laboratory) > sufficienti per fare diagnosi di infezione, solitamente si negativizzano dopo la terapia
 - specifici per il treponema (es. TPHA – treponema pallidum haemagglutination assay)
- di solito rimangono positivi per tutta la vita e non sono correlati con l'attività della malattia >> non vanno utilizzati per controllare la risposta al trattamento farmacologico

Ogni donna gravida con reazione sierologica positiva per la sifilide dovrebbe essere considerata infetta a meno che non sia già stata trattata e sia già stato dimostrato un declino dei titoli anticorpali. Il farmaco di elezione per il trattamento della sifilide è la penicillina per via parenterale, l'unico farmaco con documentata efficacia nella terapia dell'infezione in gravidanza >> efficace sia nel trattare l'infezione che nel prevenire la trasmissione materno-fetale.

Raccomandazione:

- *lo screening sierologico della sifilide, effettuato con un test specifico per il treponema, è raccomandato in tutte le donne alla prima visita e alla fine della gravidanza.*
- *All'inizio per contrastare infezione in quel momento e al termine perché è importante sapere al momento del parto se bisogna iniziare terapia antibiotica per bloccare trasmissione verticale.*

Questa raccomandazione attribuisce valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne affette da sifilide dal momento che è disponibile un trattamento antibiotico di provata efficacia e sicurezza

HERPES SIMPLEX VIRUS:

L'herpes neonatale è una severa infezione virale contratta nella quasi totalità dei casi tramite contatto diretto con le secrezioni materne al momento del parto.

Il neonato può presentare un quadro infettivo localizzato a pelle, occhi, bocca, oppure al sistema nervoso centrale (encefalite), o ancora un quadro esteso a più organi.

- Il rischio di trasmissione al neonato da madre infetta è alto (30%-50%) in caso di infezione primaria contratta verso il termine di gravidanza
- il rischio di trasmissione al neonato è basso (<1%) in caso di infezione primaria contratta nella prima metà della gravidanza o in caso di episodi ricorrenti verso il termine

La terapia con acyclovir per via orale può essere intrapresa in caso di episodio infettivo in gravidanza (con cautela prima delle 20 settimane di gestazione) allo scopo di ridurre l'entità e la durata dei sintomi e ridurre il periodo di eliminazione del virus.

Raccomandazione:

- *lo screening per l'infezione da HSV-1 e HSV-2 nelle donne in gravidanza non è raccomandato*

Questa raccomandazione attribuisce valore alla possibilità, in caso di infezione primaria, (quando le lesioni erpetiche genitali sono presenti al momento del parto o compaiono nelle ultime 6 settimane di gravidanza) di evitare durante il parto l'esposizione del neonato alle lesioni erpetiche genitali effettuando un taglio cesareo, indipendentemente dallo stato sierologico

Nei paesi in via di sviluppo come ci si comporta con l'allattamento nelle donne con HIV? Nelle donne che stanno seguendo la terapia anti retro virale e si ha la certezza di questo, si consiglia di allattare il bimbo nei primi sei mesi di vita.

Esami strumentali

Secondo la linea guida 20 della gravidanza fisiologica previsti dall'Agenda del Percorso Nascita in base al DPCM del 12 gennaio 2017.

Per quel che riguarda gli esami strumentali della gravidanza considerati appropriati dalle linee guida e quindi previsti dall'Agenda del percorso nascita e quindi dal DPCM del 12 gennaio 2017, in esenzione alla compartecipazione alla spesa da parte della gestante abbiamo alcuni esami ecografici, e alcuni test di screening o di diagnosi prenatale.

ECOGRAFIA DEL PRIMO TRIMESTRE

Nell'allegato 10 B del DPCM del 12 gennaio 2017 ovvero: "Prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo", nel primo trimestre troviamo la prima ecografia che va eseguita entro le 13W +6 gg o comunque al primo controllo. (L'embrione è visibile già dalla quinta settimana, ma si consiglia di farla circa a otto settimane).

L'ecografia del primo trimestre è uno dei segni di certezza della gravidanza e ci permette di evidenziare:

- La presenza della gravidanza in utero (con sonda trans-vaginale il sacco gestazionale è visibile dalla 5 settimana di amenorrea) ed escludere sede ectopica della gravidanza, ovvero al di fuori della cavità uterina
- Il numero di sacchi gestazionali e echi embrionali all'interno dei sacchi gestazionali e quindi di fare una diagnosi differenziale tra una gravidanza singola/multipla, e tra le gravidanze multiple se è una gravidanza gemellare monocoriale/ monoamniotica o monocoriale/ biamniotica o bicoriale/ biamniotica
- La misurazione del CRL ovvero il la lunghezza cefalo-caudale dell'embrione per determinare epoca gestazionale esatta con un margine di errore di 3-4 gg, confermando o ricalcolando l'epoca gestazionale determinata dalla data dell'ultima mestruazione. L'epoca gestazionale così calcolata entro il primo trimestre non subisce modificazioni ai controlli successivi, ed è fondamentale per determinare ai controlli successivi eventuali difetti di accrescimento
- La diagnosi di blighted ovum ovvero la visualizzazione del sacco gestazionale in utero ma privo di echi embrionali, in una settimana gestazionale nella quale dovrebbe essere visibile l'embrione
- La diagnosi di aborto spontaneo ovvero la visualizzazione del sacco gestazionale in utero e del polo embrionario privo di attività cardiaca entro le 6 w con sonda transvaginale.

Nell'ambito della stessa ecografia eseguita nel primo trimestre, è possibile rilevare un rilievo ecografico che è la traslucenza nucale che consente, confrontata con alcuni markers ematici materni, di dar vita al test combinato, che è uno screening prenatale non invasivo per anomalie genetiche strutturali.

Il test combinato comprende la rilevazione della misura della traslucenza nucale mediante ecografia da eseguire nel primo trimestre di gravidanza e un prelievo di sangue per il dosaggio di due markers ematici ovvero l'Hcg che è la gonadotropina corionica umana e la PAPP-A che è la proteina A associata alla gravidanza.

La traslucenza nucale è un normale deposito di fluido sottocutaneo normalmente presente dietro la testa del bambino fino alla fine del primo trimestre, andando poi via via riassorbendosi gradualmente. Ispessimento di questa raccolta è associato a anomalie genetiche o malformazioni fetali. Il rilievo ecografico in base all'età gestazionale viene analizzato in rapporto ai valori dei markers ematici e confrontato con l'età materna, dando una stima del rischio di presenza di alcune anomalie cromosomiche come la trisomia 21 13 o 18.

Non è quindi un esame diagnostico, permette di calcolare il rischio per quella donna di avere un figlio affetto da una delle anomalie cromosomiche sopracitate, quindi il risultato è l'espressione del rischio. Se il rischio calcolato per quella donna è maggiore di quello presente nella popolazione generale stratificata per età, vi è indicazione sempre su decisione libera della coppia di eseguire test di diagnosi prenatale invasivi che consentirà di porre diagnosi eventualmente. Il fine di questo test è quello di compiere una scelta riproduttiva consapevole e decidere per tempo un'eventuale interruzione di gravidanza, preparare i genitori alla gestione di una eventuale disabilità, programmare, la nascita in centri specializzati.

Raccomandazione:

- *Il percorso per la diagnosi prenatale della sindrome di Down deve essere offerto a tutte le donne entro la 13+6. Se la donna si presenta al primo incontro a un'epoca gestazionale che non consente l'offerta del test del primo trimestre, un test come il triplo test deve essere offerto in epoca più tarda, ad esempio tra 15+0 e 20+0.*
- *Per le donne che hanno scelto il test combinato, comprendente traslucenza nucale, Hcg, PAPP-A, questo deve essere eseguito tra 11+0 e 13+6*
- *L'esecuzione del test combinato deve essere inserita sempre in un contesto di counselling che prevede la corretta informazione alla coppia circa:*
- *Descrizione delle anomalie il cui rischio viene rilevato attraverso l'esecuzione dello screening*

- *Spiegazione accurata sul significato probabilistico e non diagnostico del test*
- *Percorso di approfondimento diagnostico previsto in caso di test di screening ad alto rischio*
- *Informazione su amniocentesi e villocentesi che sono gli eventuali test invasivi diagnostici previsti*

ECOGRAFIA DEL SECONDO TRIMESTRE

Nel DPCM del 12 gennaio 2017, all'allegato 10 tra gli esami strumentali esenti alla compartecipazione in gravidanza troviamo anche l'**ecografia ostetrica morfologica** che deve essere eseguita tra 19+0 e 21+0 w.

L'eco morfologica è l'eco del secondo trimestre ed è lo studio dei distretti fetali, al fine di rilevare eventuali anomalie strutturali correlate o meno a sindromi congenite o anomalie cromosomiche.

Raccomandazioni:

- *L'indagine ecografica deve essere offerta di routine a tutte le donne tra la 19 e 21 W*
- *L'indagine ecografica per la diagnosi di anomalie fetali consente di:*
 - *Compiere una scelta riproduttiva consapevole, decidere per tempo per eventuale interruzione*
 - *Preparare i futuri genitori alla gestione della disabilità, a eventuali trattamenti e cure palliative*
 - *Programmare nascita in centri specializzati*
 - *Considerare eventuali interventi intrauterini*

ECOGRAFIA DEL TERZO TRIMESTRE

Analizzando la linea guida 20 della gravidanza fisiologica ci si chiede quale sia la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei seguenti metodi per identificare le deviazioni dalla normalità:

- *Esame clinico e palpazione addominale*
- *Misurazione della lunghezza fondo utero sinfisi pubica*
- *Ecografia biometria fetale tramite rilievo ecografico*
- *Velocimetria doppler ombelicale tramite rilievo ecografico*
- *Valutazione ecografica liquido amniotico*

L'ecografia del terzo trimestre consente di valutare l'accrescimento fetale, la velocimetria doppler delle arterie ombelicali, misura liquido amniotico, presentazione fetale.

In realtà non ci sono evidenze circa il beneficio di eseguire la valutazione dell'accrescimento, della velocimetria ombelicale doppler per questo **non è raccomandata** nelle gravidanze a basso rischio.

Ciò che invece è raccomandato dalla linea guida è :

Raccomandazioni:

- *la misurazione della lunghezza fondo uterino - sinfisi pubica che deve essere misurata e registrata ad ogni visita dopo le 24 W*
- *no dimensioni fetali e valutazioni doppler*