Nuovi orientamenti diagnostico-terapeutici delle infezioni in gravidanza

M. D'ABBRACCIO

U.O.C. DI *IMMUNODEFICIENZE E MALATTIE INFETTIVE DI GENERE*

AORN «DEI COLLI - P.O. «*D.COTUGNO*», NAPOLI

My disclosure

Negli ultimi 2 anni:

Relatore a eventi o partecipante a *Expert meeting* per conto di:

- *MSD*
- *AbbVie*
- *ViiV Healthcare*
- *Gilead*

Le infezioni in gravidanza sono un evento **abbastanza frequente**, perché **le difese immunitarie della donna in questo periodo tendono a calare leggermente**

Queste infezioni possono risultare molto **pericolose** in quanto possono essere trasmesse in maniera verticale dalla mamma all'embrione/feto

Il contagio può avvenire

attraverso il **sangue placentare**;

per **infezione del liquido amniotico**;

durante il parto **(contaminazione di cute e mucose durante il passaggio nel canale del parto);** con l'**allattamento**

Gli effetti sull'embrione/feto dipendono da:

Stadio di sviluppo del feto

Predisposizione genetica del feto

Stato immunitario e nutrizionale materno

- **Aborto/morte intrauterina**
- **Anomalie congenite**
- **IUGR (*ritardo di crescita intrauterino*)**
- **Prematurità**
- **Danno d'organo evidenziabile alla nascita o a distanza di tempo**
- **Malattia acuta e/o morte in epoca neonatale**

Ricordiamo tuttavia che l'infezione del feto non è sempre sinonimo di malattia fetale!

Principali Malattie infettive in gravidanza

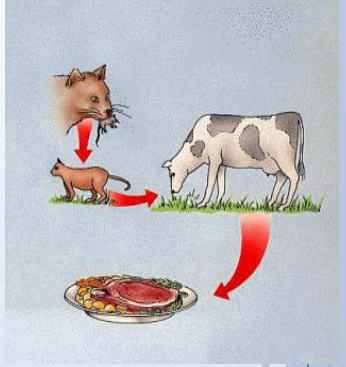
Dal punto di vista pratico vanno evidenziate soprattutto le infezioni che fanno parte del cosiddetto *Complesso TORCH*

T Toxoplasmosi
O Other
R Rosolia
C Citomegalovirus
H Herpes virus

Queste malattie:

- **Sono spesso asintomatiche o pauci-sintomatiche**
- **Causano infezione embrio-fetale**
- **Determinano un danno fetale variabile**

TOXOPLASMOSI



- **Etiologia**: ***Toxoplasma gondii*****,** un parassita che può infettare **moltissimi animali (*mammiferi, uccelli, rettili, molluschi*)** e **trasmettersi** da un animale all'altro attraverso **ingestione** di **carne infetta**

- **Modalità di trasmissione all'uomo: ingestione** di **carne contaminata, poco cotta o cruda, ortaggi crudi, salumi** e per **contatto con feci di gatti infetti**

  (*Tg* si trova infatti nelle lettiere e nel terreno in cui abbia defecato un gatto o altro animale infetto)

Negli ultimi anni si è tuttavia **ridimensionata l'attenzione nei confronti del gatto quale portatore della malattia**, specie se trattasi di gatto domestico, alimentato con prodotti in scatola e la cui lettiera viene rinnovata tutti i giorni (le cisti del parassita si schiudono dopo tre giorni a temperatura ambiente e alta umidità)

Non è stata infatti dimostrata un'associazione diretta tra la convivenza con gatti ed un maggior rischio di contrarre l'infezione (*Lappin L, 1995*)

Il **vero serbatoio** della toxoplasmosi è invece rappresentato dai **gatti randagi**, che si infettano cacciando uccelli e topi contaminati, e che possono defecare nel terreno rilasciando Toxoplasma anche per **diverse settimane**

Negli Stati Uniti circa la metà dei casi di infezione avviene infatti tramite ingestione di cibi infetti* e la prova ne è che i vegetariani sono significativamente meno colpiti!.**

** Mead PS, Emerg Infect Dis, 1999*

*** Jones J, Obstet Gynecol Surv, 2001*

TOXOPLASMOSI

Alto rischio di trasmissione materno fetale
La trasmissione verticale avviene tuttavia solo nella fase *parassitemica*

- **Conseguenze**:
  interruzione spontanea della gravidanza; morte intrauterina del feto; idrocefalia; lesioni cerebrali (che possono provocare ritardo mentale ed epilessia); ridotta capacità visiva fino alla cecità
  Classica complicanza oculare è la **corioretinite**

Le probabilità di trasmissione dell'infezione materna al feto **aumentano man mano che la gravidanza progredisce**. Tuttavia gli **effetti sul feto** sono tanto **più gravi** quanto **più precoce** è l'infezione materna in gravidanza

I feti contagiati **nelle prime settimane di gravidanza** sono quelli che subiscono le **conseguenze più gravi** dell'infezione congenita:

I neonati la cui mamma abbia contratto la toxoplasmosi **dopo le 16-24 settimane** di gestazione appaiono invece **spesso normali** alla nascita, anche se opportune indagini strumentali possono mettere in rilievo alcune anomalie

DIAGNOSI

Basata prevalentemente sulla ricerca e titolazione di **anticorpi specifici (IgM / IgG)** mediante:

- **Prova del colore di *Sabin-Feldman***

  Sensibile e specifica. Serve principalmente per valutare gli **anticorpi della classe IgG**. I risultati sono espressi in Unità Internazionali (UI/mL)

- **Prova degli Anticorpi IgG mediante Immunofluorescenza indiretta (IgG-IFA)**

  Può dare risultati **falsamente positivi**, in soggetti **FR-positivi**. Il titolo anticorpale non correla con la gravità della malattia

- **Prova di agglutinazione (Bio-Merieux)**

  Prova disponibile in Europa, preparata con parassiti interi, conservati in formalina, atti a dimostrare gli anticorpi. Questa prova è **accurata, semplice da eseguire e di poca spesa**

- **Prova degli anticorpi IgM con la fluorescenza indiretta (IgM-IFA)**

  Utile per la diagnosi **d'infezione acuta**. Nella maggior parte dei casi, gli anticorpi ritrovati con questa prova aumentano rapidamente (a livelli da 1:50 a meno di 1:1.000) e cadono a bassi livelli (1:10-1:20) o scompaiono dopo settimane o mesi

- **Dosaggio immunoenzimatico *doppio-sandwich* (IgM-ELISA)**

  Più sensibile e specifico della prova IgM-IFA. La prova IgM-ELISA **evita risultati falsamente positivi dovuti alla presenza del FR**

- **Test IgA-ELISA**

  Più sensibile della prova IgM-ELISA per la dimostrazione d'infezione acuta

- **Test di immuno-agglutinazione (ISAGA)**

  Anch'essa **più sensibile della prova IgM ELISA**, può dimostrare la presenza di anticorpi specifici IgM, **prima e per periodi di tempo più lunghi della prova IgM ELISA**

- **Ricerca degli antigeni del toxoplasma**

  l'antigene può essere ritrovato in soggetti con **infezione acuta, ma non** nei soggetti **non infetti o in quelli infetti cronicamente**.

(Si ritrova inoltre nel siero, nel liquido amniotico e nel liquor di pochi bambini con malattia congenita)

TOXOPLASMOSI: *MOVIMENTO ANTICORPALE*

Ai fini della **datazione dell'infezione materna,** si tenga presente che

- Le **IgM specifiche** si formano in genere, entro **2 settimane** dal contagio, raggiungono il picco tra la **IV** e l'**VIII settimana** prima di diventare **indeterminabili** in **4-6 mesi**

  In rari casi le IgM specifiche possono **persistere per 2 anni**, e questo reperto confonde le differenziazione di tra un'infezione acuta e una passata

- Le **IgG** compaiono più lentamente, raggiungono un picco **1-2 mesi** dopo l'infezione e restano positive **indefinitamente**

  (*Le pazienti con sieroconversione o con aumento del titolo anticorpale di almeno 4 volte debbono essere sottoposte alla ricerca delle IgM specifiche presso laboratorio specializzato per confermare un'infezione acuta*)

- Gli anticorpi delle classi **IgA** e **IgE** si riducono a titoli non misurabili, **molto prima di quanto non avvenga per le IgM**: le prove per dimostrarli sono utili soprattutto per la diagnosi di infezione congenita

DIAGNOSI

Punti chiave per la diagnosi di Toxoplasmosi congenita:

1) **identificazione precisa del momento d'inizio dell'infezione nella gravida;**
2) **determinazione del momento d'inizio dell'infezione nel prodotto del concepimento;**
3) **riconoscimento di un'infezione avvenuta dopo la nascita**

A questo proposito va riconosciuto che una gran parte delle prove di laboratorio, disponibili nei laboratori privati e negli ospedali, è **inaccurata** e spesso **mal interpretata**

Questa affermazione è particolarmente vera per le **prove d'immuno-fluorescenza indiretta per anticorpi IgG e IgM e per i sistemi immuno-enzimatici (ELISA) che misurano gli anticorpi IgM specifici**

La *Food and Drug Administration* ha per questo avvertito gli operatori sanitari USA sulla possibilità di una cattiva interpretazione della sierologia IgM, per la quale suggerisce una ***Tavola d'interpretazione***

Interpretazione dei test sierologici del *Toxoplasma**

IgG	IgM	Interpretazione†
Negativo	Negativo	Nessun segno di infezione
Negativo	Dubbio	Possibile infezione precoce o risultato IgM falso positivo
Negativo	Positivo	Possibile infezione precoce o risultato IgM falso positivo
Dubbio	Negativo	Indeterminato
Dubbio	Dubbio	Indeterminato
Dubbio	Positivo	Possibilmente infezione acuta
Positivo	Negativo	Infezione per ≥ 6 mesi
Positivo	Dubbio	Infezione probabilmente per > 1 anno o risultato falso positivo IgM
Positivo	Positivo	Possibile recente infezione nel corso degli ultimi 12 mesi o risultato IgM falso positivo

*Tranne nei neonati.

†Se i risultati sono dubbi o l'interpretazione è incerta, testare ulteriori campioni in un laboratorio di riferimento o campioni prelevati in un secondo momento può fornire informazioni utili.

Adattato da CDC: Toxoplasmosis: Laboratory Diagnosis.

In linea di massima tutte le infezioni sospette vanno **confermate da laboratori specializzati**

La diagnosi è in ogni caso particolarmente **complessa** perché la maggior parte delle donne sono **asintomatiche**!

Le prove sierologiche sono il principale mezzo di diagnosi, ma i loro risultati vanno **interpretati con cautela**

Nelle donne non immuni comunque il *Toxo test*, esame che permette di capire se si è immuni o si è a rischio di contrarre l'infezione attraverso il rilievo di anticorpi specifici contro il toxoplasma, va effettuato ogni 4-6 settimane

- Nei casi dubbi, la diagnosi si accerta quantificando **mediante test ISAGA per l'avidità delle IgG:**

IgG a bassa avidità = infezione in atto o avvenuta **nei tre mesi precedenti**;

IgG a alta avidità = probabile riattivazione di infezione **pregressa** e **latente**

Particolarmente utile nel **differenziare le infezioni non recenti da quelle recenti** è la prova di **agglutinazione differenziale (HS/SC)**

Test che **confronta** il **titolo anticorpale** ottenuto con i **tachizoiti** fissati con la **formalina** (antigene HS) con i titoli ottenuti usando **tachizoiti** fissati con **acetone** o con **alcool metilico**

- In caso di **Toxoplasmosi materna *probabile*** *o* ***accertata*** dal ***Toxo test***, per sapere se effettivamente il *Toxoplasma gondii* ha oltrepassato la **barriera placentare** (ed infettato il bambino) è indicata l'esecuzione di un'**amniocentesi (da eseguirsi non prima della 15ª settimana)**

  Sul campione di **liquido amniotico** la **PCR** può confermare l'eventuale presenza di **DNA del parassita** (e il contagio fetale)

La dimostrazione di un **gene** (**B1**) ripetuto del toxoplasma nel liquido amniotico, rappresenta il **metodo di scelta** per la diagnosi di Tg nel feto. La sensibilità e la specificità di questa prova nel liquido amniotico, alla **18° settimana** o più di gestazione, è di circa il **95%**

La PCR sul liquido amniotico ha sostituito le prove sierologiche o la coltura del sangue fetale, attenuto alla cordonocentesi

- Se il feto ha subito dei danni di organo, sarà possibile determinarlo con esami seriati all'**ecografia**, ricercando in particolar modo l'idrocefalo, le calcificazioni intracraniche, il ritardo di accrescimento intrauterino e l'epatomegalia

TERAPIA E MANAGEMENT IN CASO DI INFEZIONE ACCERTATA

- **Nella donna gravida con infezione primaria**, il trattamento antibiotico può **ridurre** il rischio di trasmissione dell'infezione al bambino attraverso un trattamento antibiotico mirato

  L'antibiotico più usato è la **Spiramicina** se la toxoplasmosi è stata contratta durante il **primo trimestre** (ben tollerata e **priva di tossicità per il feto**, perché **non attraversa la placenta**)

- Esistono tuttavia combinazioni antibiotiche più efficaci (**Pirimetamina + sulfadiazina con acido folinico**) nell'impedire la comparsa di postumi all'anno di vita: l'uso di questa combinazione è d'obbligo **quando la trasmissione dell'infezione al feto sia dimostrata attraverso l'amniocentesi**.
- La **Pirimetamina non deve essere usata durante primo trimestre**, in quanto **teratogena**

  Con le attuali possibilità di trattamento, almeno il 90% dei bambini con toxoplasmosi congenita nasce senza sintomi evidenti e risulta negativo alle visite pediatriche di routine

  Una gran parte dei neonati non riconosciuti e non trattati invece sviluppano nelle età successive alterazioni a carico dell'occhio e del sistema nervoso centrale *(Guerina NG et al, 1994)*

- **IVG: Nel I trimestre è controversa!**

DIAGNOSI POST-NATALE

- Dopo la nascita, il sospetto di toxoplasmosi congenita è confermato in primo luogo dall'**inoculazione intraperitoneale di tessuto placentare fresco nel topo di laboratorio** per coltivare Tg (*Kasper HL, 2001*)

- Molto importante è la **valutazione clinica del neonato** eventualmente associata a esecuzione di una **TC cranica, a una visita oftalmologica, esecuzione di emocromo completo, alla ricerca degli enzimi epatici e all'esame del liquor**

- Accanto a questi esami la **ricerca degli anticorpi IgM, IgA e IgE** fornisce ulteriori elementi di diagnosi
- L'**IgM-ELISA** dimostra circa il **75%** dei lattanti con infezione congenita. La prova IgM-ELISA evita sia i risultati falsamente positivi, dovuti alla presenza del fattore reumatoide, che i risultati falsamente negativi, dovuti agli alti livelli di anticorpi IgG, di origine materna trasferiti passivamente, come avviene nella prova IgM-IFA

Al momento il test di **immuno-agglutinazione ISAGA** per la ricerca di **IgM** è il **migliore** per la diagnosi d'infezione congenita nel neonato

- La **Prova IgA-ELISA** è **più sensibile di quella IgM-ELISA** per la dimostrazione d'infezione congenita del feto e del neonato

- Nei casi equivoci può essere usata la **trasformazione blastica dei linfociti in risposta agli antigeni di lisati di toxoplasma.** Questa prova è tuttavia negativa in circa la metà dei neonati infetti anche se diviene positiva in tutti all'età di un anno

- Utile per i casi dubbi è anche la valutazione della **dinamica** degli anticorpi **IgG** che si **abbassano durante il trattamento nel primo anno di vita**, ma in quasi tutti i casi tendono a **ri-aumentare dopo la sospensione della terapia**

ROSOLIA

Nei paesi occidentali, il 5-20% delle donne in età riproduttiva è *suscettibile* al virus

Chi sono le donne suscettibili

Vengono considerate suscettibili le donne:

– senza un certificato di avvenuta vaccinazione

o

– senza un referto che attesti la presenza di IgG specifiche

Gestante suscettibile

- Stesse definizioni donna in età fertile.
- Ricerca IgG rosolia specifiche il più precocemente possibile.
- Se il test risulta negativo, andrebbe ripetuto ogni 4-6 settimane almeno fino al 5° mese

Il virus della Rosolia si diffonde tramite le **goccioline respiratorie** diffuse nell'aria dal malato o il **contatto diretto** con le **secrezioni nasofaringee**

ROSOLIA

Etiologia: virus del genere **rubivirus**, della famiglia dei ***Togaviridae***

Incubazione: **2-3 settimane**. La **viremia** inizia in media **10 giorni dopo** il **contagio** e persiste per **5-8 giorni. La contagiosità inizia** nella **settimana che precede la comparsa dell'esantema e persiste per i 4 giorni successivi all'eruzione***

Trasmissione: per via transplacentare; può avvenire **durante tutta la gravidanza, ma più frequentemente nel corso della fase viremica, in presenza o meno di manifestazioni cliniche**

Il passaggio del virus **non sempre** corrisponde però a una embrio-fetopatia certa!

Le percentuali di trasmissione transplacentare in caso di infezione primaria variano a seconda dell'età gestazionale

- **90% fino a 10 settimane complete**
- **25% fra la 23ª e la 26ª settimana**
- **100% dopo le 37 settimane**

*Un periodo molto **più lungo** di contagiosità riguarda invece il **neonato** che nasca con ***sindrome congenita*. Nel neonato affetto da sindrome congenita infatti il virus viene messo in circolo per lunghi periodi di tempo (mesi o addirittura più di un anno) con una potenzialità infettiva molto elevata che richiede l'isolamento, sia durante il ricovero nella nursery che al ritorno a casa**

Eventi fetali dopo infezione materna da rosolia

L’infezione fetale dopo reinfezione materna è invece estremamente rara

- Generalmente asintomatica
- Costituisce un pericolo per il feto se è associata a viremia, condizione documentata piuttosto raramente
- Il rischio stimato di infezione fetale nelle prime 16 settimane EG è 8 % (circa 10 volte inferiore che dopo infezione primaria)
- Le malformazioni fetali sono rare

La trasmissione al feto può avvenire anche **durante il passaggio** attraverso il **canale del parto** (se la madre è viremica!) o con l'**allattamento**

Si distinguono classicamente una:

- ✓ ***Embriopatia rubeolica*** se l'infezione avviene **durante il I trimestre** e una

- ✓ ***Fetopatia rubeolica*** se l'infezione avviene **dopo il I trimestre**

EMBRIOPATIA RUBEOLICA:

Triade di Gregg

- **Cataratta e retinopatia** ***"sale e pepe"***
- **Malformazioni cardiache (persistenza del forame di Botallo, DIV, DIA, stenosi polmonare)**
- **Sordità (agenesia/ipoplasia organo del Corti)**

Si associano inoltre:

***Microcefalia* e altre *anomalie encefaliche* (dilatazione dei ventricoli, calcificazioni, agenesia corpo calloso)**

FETOPATIA RUBEOLICA:

Alterazioni :

- ✓ **Ossee (anomalie dell'osteogenesi e dell'ossificazione)**
- ✓ **Ematiche (anemia, porpora, trombocitopenia)**
- ✓ **Viscerali (epato-splenomegalia, lesioni neurologiche)**

Conseguenze dell'infezione:

- ➢ **Morte fetale o natimortalità**
- ➢ **Forme *sepsi simili* (interessamento viscerale, CID)**
- ➢ ***"Late onset diseases"* (calcificazioni endocraniche, *minimal brain damage*)**

TRASMISSIONE MATERNO FETALE DEL VIRUS RUBEOLICO

Cosa si può fare per evitare che questo accada…

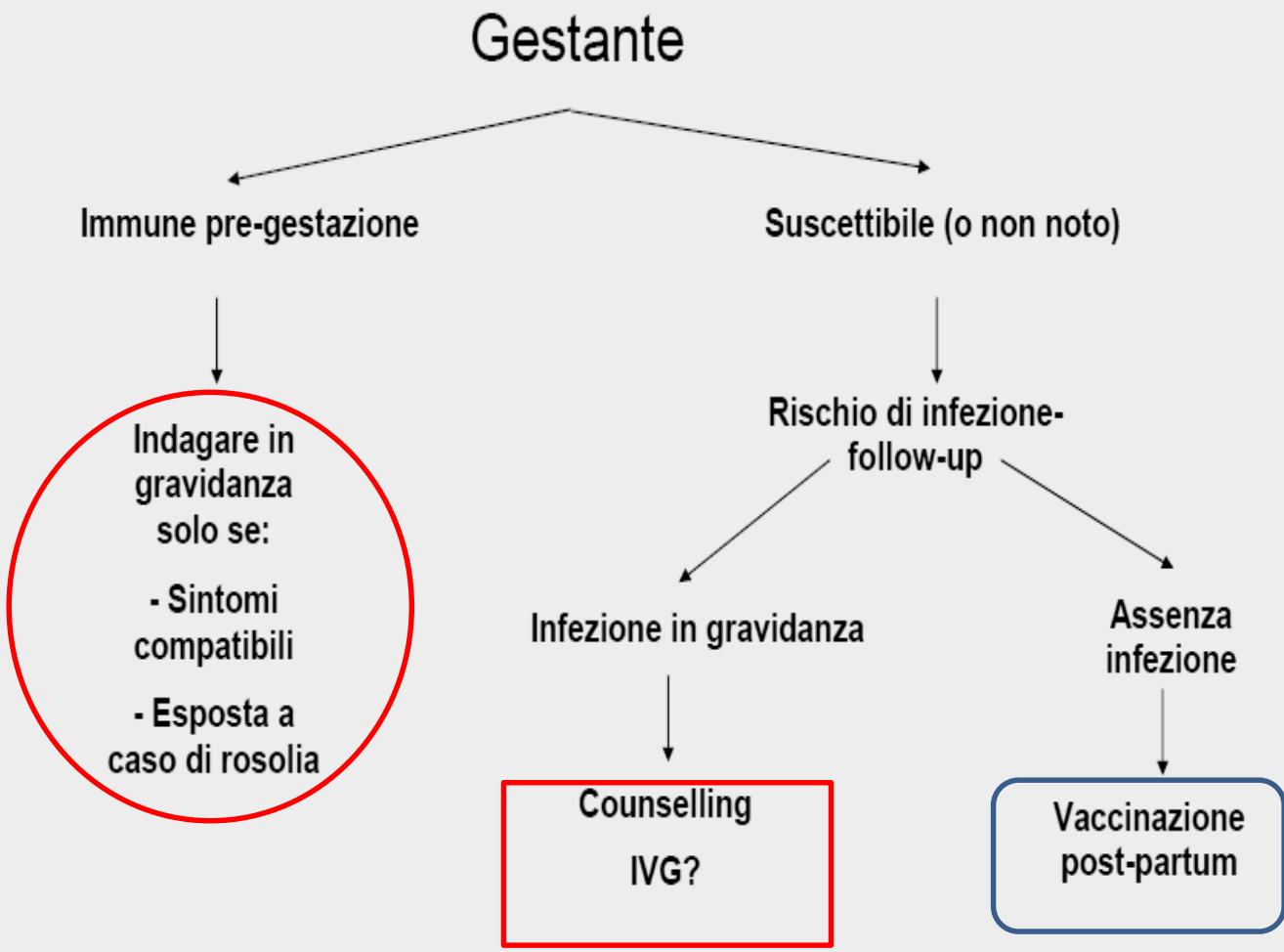
- In **epoca preconcezionale**: identificare le donne suscettibili e vaccinarle

- In **gravidanza**:
  - valutare lo stato sierologico, identificare le suscettibili e vaccinarle dopo il parto
  - Seguire appropriatamente le gestanti con sospetta infezione acuta da rosolia

Processo decisionale in caso di infezione acuta in gravidanza

- Epoca della gravidanza
- Conferma di laboratorio
- Stima del rischio
- Counselling

La gestione della donne in gravidanza



Interruzione gravidanza entro i primi 90 giorni

La donna che accusi circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica, in relazione o al suo stato di salute, o alle sue condizioni economiche, sociali o familiari, o alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento, o a previsioni di anomalie o malformazioni del concepimento

rivolgendosi ad un consultorio pubblico o ad una struttura socio-sanitaria a ciò abilitata dalla regione o ad un medico di sua fiducia (legge 194, art. 5)

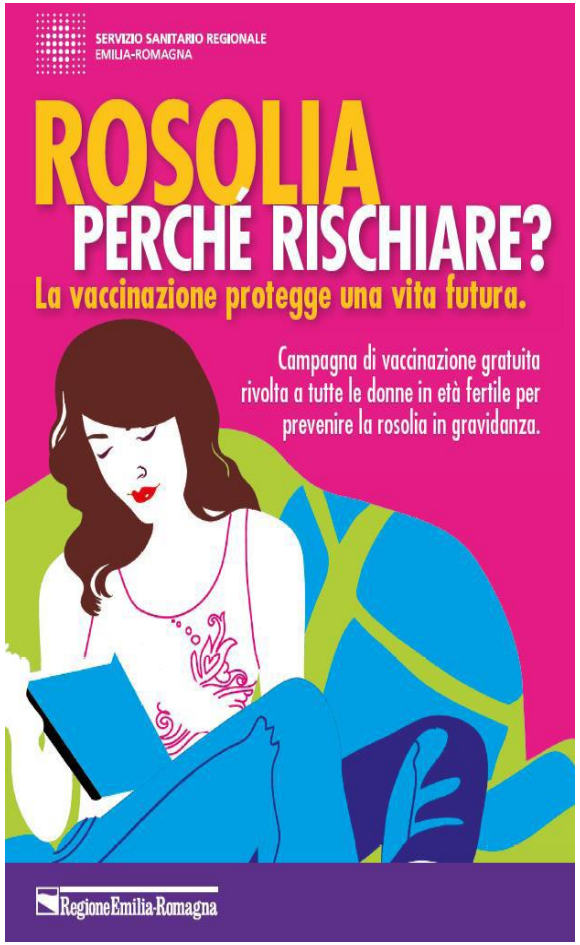
Interruzione gravidanza dopo i primi 90 giorni

Può essere praticata:

- quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna

- quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinano un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna (art. 6)

POICHÉ UNA QUOTA DELLA POPOLAZIONE FEMMINILE IN ETÀ FERTILE È ANCORA SUSCETTIBILE ALL'INFEZIONE,UN INTERVENTO VACCINALE AGGIUNTIVO È PREVISTO PER LE DONNE NON GRAVIDE CHE PRENDANO CONTATTO CON LE STRUTTURE SANITARIE IN PREVISIONE DI UNA GRAVIDANZA (DM1998,DPCM2017)



Circa il 10% dei vaccinati rivela un titolo anticorpale che declina nel tempo sino ad arrivare, in un periodo di 16-18 anni, a valori inefficaci per la protezione

La gravidanza rappresenta una controindicazione assoluta alla vaccinazione con virus vivi e attenuati, per il rischio teorico di infezione congenita
E' raccomandabile dunque impedire una fecondazione nei tre mesi successivi alla somministrazione del vaccino

La vaccinazione va ripetuta se il titolo anticorpale non aumenta dopo 5-6 mesi dalla somministrazione del vaccino

Copertura vaccinale 2016
Dato nazionale 87,19%
Ministero della Salute-Aggiornamento 5/06/2017

ROSOLIA: *DIAGNOSI NEL FETO*

Dosaggio IgM specifiche alla nascita

- Se negative, vanno ripetute **fino a 2 mesi di vita**
- Elevata sensibilità (96%) e specificità (99%)

Dosaggio IgG specifiche

- Dosaggio delle IgG rosolia-specifiche **ogni mese** **per i primi** **sei mesi** di vita

  Se livelli **non diminuiscono** del **50%** ogni mese: **diagnosi di infezione contratta in utero**.

  La **scomparsa** delle IgG specifiche **dopo i 6 mesi** di vita consente invece di escludere l'infezione congenita

Isolamento virale con esame PCR (*Gold-standard*)

- **Specificità > 99%**; sensibilità massima nel I mese di vita
- Effettuabile su diversi campioni biologici (urine, saliva, liquor, sangue, organi bersaglio, purché adeguatamente raccolti)
- **Isolamento possibile anche dopo il I anno di vita** (11% a 12 mesi)
- La PCR va eseguita in Centri di riferimento

INFEZIONE DA CMV

Virus appartenente alla famiglia degli **Herpesvirus**; L'uomo **unico** serbatoio del virus

Trasmissione: **da persona a persona** tramite i **fluidi del corpo (sangue, saliva, urina, liquidi seminali, secrezioni vaginali e latte)**

Dopo l'infezione il virus **rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita, e può *riattivarsi* in caso di indebolimento del sistema immunitario come ad esempio avviene in gravidanza; in questi casi CMV può essere trasmesso al feto: *"infezione congenita"***

L'infezione materna viene classificata come:

***Primaria*, se acquisita per la prima volta durante la gravidanza in donna precedentemente sieronegativa**

il 30-40% di queste donne trasmette il virus al feto;

il 10% di questi feti muore alla nascita o avrà gravi sequele cerebrali;

del restante 90%, il 5-15% svilupperà tardive sequele quali *sordità, ritardo mentale e disturbi del comportamento*

***Secondaria*, se conseguente a riattivazione del virus latente o a reinfezione con ceppo di virus diverso in donna che aveva già contratto l'infezione**

Delle donne IgG-positive, tuttavia solo l'1-2% va incontro a reinfezione in gravidanza

Il coinvolgimento fetale può avvenire sia nel corso di una prima infezione materna che in caso di infezione secondaria (*reinfezione, riattivazione*)

INFEZIONI DA CYTOMEGALOVIRUS IN GRAVIDANZA

PRIMARIA

Nel 30-40% dei casi

SECONDARIA

Nel 0,2-2% dei casi

TRASMETTE L'INFEZIONE AL FETO

10-15%
Sintomatologia evidente alla nascita

10-30%

mortalità perinatale

interessamento multiorgano con insufficienza epatica, coagulazione intravascolare disseminata ed infezioni batteriche secondarie)

70-90%

sequele neurologiche

85-90%
Asintomatici

10-15%

sequele a distanza, solitamente entro i primi 2 anni di vita

(difetti di sviluppo psicomotorio, sordità neurosensoriale con sviluppo progressivo e bilaterale nel 50% dei casi, corioretinite2%, ritardo mentale)

INFEZIONE DA CMV

- **Il Contagio può avvenire:**
  - **Per via Transplacentare**
  - **Via ascendente (anche a membrane integre quando si trova nelle secrezioni cervicovaginali)**
  - **Contatto diretto durante il parto**
  - **Post-natale (allattamento al seno, contatto con fluidi materni)**

- Il **rischio di trasmissione al feto non sembra essere correlato al periodo gestazionale durante il quale viene contratta l'infezione**

Si propende tuttavia per **una maggiore severità** della malattia quando la trasmissione avviene nei **primi tre mesi di gravidanza**

La maggior parte dei neonati sintomatici nascono infatti da donne che hanno contratto l'infezione nel I trimestre

L'infezione connatale e postnatale di regola non provoca malattia conclamata!

INFEZIONE DA CMV:

Nel **I trimestre**: (forma **più grave**) le conseguenze dell'infezione sono:

- ***Prematurità***
- ***Idrocefalia, Microcefalia con calcificazioni cerebrali, Lissencefalia, malformazioni corpo calloso e cervelletto, cisti cerebrali, calcificazioni intracraniche, micro e/o anoftalmia***
- ***Corioretinite, cataratta***
- ***Epato-splenomegalia***
- ***Iperecogenicità delle anse intestinali***
- ***Cardiomegalia*** (**miocardite**)

Nel **II trimestre:**

Le manifestazioni sono **meno gravi** (alcune alterazioni possono del tutto mancare)

Nel **III trimestre**: il bambino alla nascita appare **sano** e **non esibisce quasi mai alterazioni della crescita somatica o dello sviluppo mentale**

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA CMV IN GRAVIDANZA

Un'infezione in atto o pregressa può essere evidenziata dalla presenza di **anticorpi** specifici nel sangue

Spesso però il test è di **difficile interpretazione** e non è facile risalire all'epoca della malattia

Vengono di regola dosati gli **anticorpi anti-Cytomegalovirus** di classe **IgG** ed **IgM**

Purtroppo, per quanto riguarda queste ultime è stato dimostrato il rischio di **falsi positivi** in soggetti con infezione inesistente.

Valori positivi bassi di IgM possono persistere infatti per anni mentre modesti aumenti delle IgM si registrano anche a breve distanza (1-2 mesi) dalle fasi di riattivazione

In questi casi può essere d'aiuto il test di **avidità delle IgG** che permette di risalire al periodo dell'infezione:

- **Una bassa avidità delle IgG (<0.8)** è spia di un'**infezione recente**
- **Un'alta avidità delle IgG (>0.8)** indica invece **assenza di infezione primaria in atto o recente**

Il periodo più adatto per sottoporsi a esami di screening è naturalmente quello **pre-concezionale**

1) **IgG negative e IgM negative**: paziente **non immune** per CMV;

la donna deve essere informata sulle misure di prevenzione dell'infezione primaria da CMV da applicare fin da prima del concepimento e in gravidanza. Allo stesso tempo, la donna andrà sottoposta a monitoraggi periodici per accertare l'eventuale **positivizzazione delle IgM**, indicativa di infezione acuta contratta durante la gestazione

2) **IgG positive e IgM negative**: indice di **infezione pregressa**;

indicati monitoraggi periodici per accertare un'eventuale successiva **riattivazione o reinfezione** in corso di gravidanza

3) **IgG positive, IgM positive, indici di IgG-avidità bassi/moderati**:

risultato indicativo di **infezione primaria da CMV**

Ciò implica che la gravidanza sia procrastinata;

E' opportuno attendere dai 6 ai 12 mesi dalla diagnosi di infezione primaria prima di programmare una gravidanza. Dopo questo periodo è indicato eseguire esami di laboratorio che testimonino la fine dell'infezione primaria attiva da CMV

Norme di profilassi

Lavarsi le mani con acqua calda e sapone prima di mangiare e di preparare e/o servire il cibo, dopo aver cambiato i bambini, dopo essere andati in bagno e dopo ogni tipo di contatto con fluidi corporei.

È opportuno *evitare di scambiarsi posate o altri utensili durante i pasti, soprattutto con bambini piccoli.*

Più in generale *la pulizia della casa e soprattutto delle superfici contaminate da fluidi corporei* (come saliva, urina, feci, liquidi seminali e sangue) *facilita la prevenzione del contagio*

Se si programma una gravidanza **dopo 6 mesi** dall'infezione primaria accertata è appropriato eseguire:

- un **controllo sierologico** (che prevede **sia la ricerca delle IgG ed IgM anti CMV sia il test di avidità delle IgG anti CMV**)
- **tre controlli virologici (ricerca del DNA virale su sangue) sequenziali**, eseguiti a distanza di **2-3 settimane** l'uno dall'altro. La completa **negatività di tre consecutivi** prelievi permette di escludere con elevata probabilità la presenza nel sangue, anche intermittente, di tracce del virus e/o dei suoi componenti)

Se invece la gravidanza è programmata **dopo 12 mesi** dall'infezione primaria accertata, è sufficiente eseguire solo

- un **controllo sierologico** (che prevede la **ricerca degli anticorpi IgG e IgM anti CMV e il test di avidità delle IgG anti CMV**)

DIAGNOSI

In caso di infezione primaria in gravidanza, l'eventuale trasmissione del virus al feto sarà accertata con esami più approfonditi, come l'**amniocentesi** o l'**analisi del sangue fetale**

Le moderne tecniche di **amplificazione genica (PCR)** permettono il rilevamento qualitativo e quantitativo del virus sia su campioni di liquido amniotico che dopo la nascita su campioni di sangue o urine

Dopo la nascita, in considerazione del fatto che più del 90% dei neonati infetti sono asintomatici, la diagnosi di infezione congenita può essere posta esclusivamente mediante isolamento virale dall'orofaringe e/o dalle urine nella prima settimana di vita

MANAGEMENT E TERAPIA DEL NEONATO INFETTO

Allo stato attuale **non si dispone di vaccini né trattamenti prenatali efficaci e sicuri** per prevenire la trasmissione materno-fetale dell'infezione né per ridurre le conseguenze di un'infezione congenita.

I farmaci disponibili sono inoltre estremamente **dannosi per il feto**

In caso di chiara **evidenza ecografica** di malformazione CMV-correlata deve essere offerta l'opzione **IVG!**

Gli antivirali attualmente disponibili non utilizzabili durante la gestazione, possono invece essere **somministrati al neonato** in caso di confermata infezione:

Ganciclovir, somministrabile e.v. alla dose di **6 mg/kg due volte** al giorno per **sei settimane**

(In alternativa è stata proposta la somministrazione di un *profarmaco* il Valganciclovir, assumibile per via orale in dosi di 16 mg/kg da ripetere due volte al giorno per sei settimane)

INFEZIONI DA *VIRUS ERPETICI*

A differenza delle malattie precedenti, nel caso di infezione erpetica la trasmissione materno-fetale del virus si ha **solo** **in caso di** **viremia materna**, quindi **solo** in caso di **prima infezione**

Le possibilità che i virus erpetici possano attraversare la barriera placentare **aumentano** con l'epoca della gestazione:

- Nel **I** e **II trimestre** di gravidanza i virus erpetici possono attraversare la barriera placentare nel **20%-50%** dei casi provocando **aborto** o **parto pre-termine** di un **feto pre-morto** **o** **non vitale**

- **Nel III trimestre il passaggio transplacentare avviene in oltre il 50% dei casi. La fetopatia che ne consegue è molto grave *(meningoencefalite, poliviscerite)* e la mortalità supera il 30%**

DIAGNOSI

I**solamento del virus dalle colture cellulari** (test di routine con la maggiore sensibilità per l'identificazione dell'HSV dai campioni clinici)

Il virus può essere isolato dalle **vescicole cutanee, dalla bocca o dall'apparato nasofaringeo, dagli occhi, dalle urine, dal sangue e dal liquido cerebrospinale**

Le ulcere dell'infezione **primaria** e del **primo episodio** di **infezione non primaria** **contengono il virus** nell'**80%** delle pazienti;

quelle delle **infezioni ricorrenti** sono invece **positive** in un **minor numero di casi**: solo nel **40%** delle lesioni crostose è infatti possibile ritrovare il virus

In caso di **lesioni non ulcerate** il test per HSV va effettuato sulla superficie della lesione e sul liquido

Nel **siero** può essere ricercato un **aumento del titolo anticorpale**, evidente però solo se è in corso un'infezione primaria ma non nel caso delle recidive (riattivazioni)

TERAPIA

- Il trattamento con antivirali per le donne con infezione primaria è **raccomandato** per **ridurre la replicazione virale** e **accelerare la guarigione delle lesioni**

- La somministrazione per via orale di **Acyclovir** in gravidanza è **sicura** e ha effetti collaterali **minimi**. Il dosaggio è di **400 mg tre volte al giorno per os**

- Il trattamento con **Acyclovir** dovrebbe essere considerato **dopo la 36ª settimana** di gestazione nelle donne con infezioni ricorrenti da **herpes genitalis**, dal momento che questo farmaco determina una significativa riduzione delle recidive

  Al contrario il trattamento con Acyclovir **non riduce** significativamente la **percentuale di tagli cesarei** effettuati in presenza di **infezioni attive**

  (Per il trattamento delle infezioni genitali ricorrenti si utilizzano anche il **Valacyclovir** 500 mg una volta al giorno e il **Famciclovir** 250 mg 2 volte al giorno)

INFEZIONE DA HSV-2

L'infezione genitale è quella a maggior rischio di infezione per il neonato. Sebbene la maggioranza delle infezione è provocata dall'HSV-2, oltre il 30% è determinato dall'HSV-1. In questi casi l'evoluzione dell'infezione appare comunque meno grave

Se trattasi di *infezione primaria* la probabilità di contagio per il neonato è molto elevata (60% dei casi). In questo caso infatti la localizzazione sul collo dell'utero materno è frequentissima e la mamma non ha ancora prodotto gli anticorpi che, passando al bambino possono proteggerlo

Al contrario, quando si ha la *riattivazione* di una precedente infezione contratta sempre in sede genitale (*infezione ricorrente*), il neonato si ammala con una probabilità molto minore (2-3% dei casi), perché la localizzazione sul collo dell'utero è rara e la mamma ha trasferito in anticipo al nascituro una buona dose di anticorpi protettivi

Da sottolineare che le infezioni genitali *ricorrenti* da HSV possono essere asintomatiche o decorrere in maniera subclinica. Le ulcere di solito sono limitate per dimensioni, numero e durata e la sintomatologia locale predomina su quella sistemica; molte pazienti riferiscono secrezioni purulente e dolore vaginale.

L'infezione asintomatica e senza lesioni (*infezione subclinica*) del tratto genitale è tuttavia episodica

INFEZIONE CONGENITA DA HSV

Nella maggior parte dei casi l'infezione si verifica in seguito del passaggio attraverso il canale del parto

L'infezione neonatale si manifesta tra il 5° ed il 17° giorno di vita

Esistono tre categorie di infezioni neonatali:

- **infezione localizzata a livello cutaneo, degli occhi e della bocca;**
- **infezioni che interessano il sistema nervoso centrale con o senza coinvolgimento della cute degli occhi e della bocca;**
- **infezioni disseminate**

La maggior parte delle infezioni neonatali interessa la cute, gli occhi e la bocca ed è di lieve entità ed è di solito autolimitantesi. L'infezione localizzata può tuttavia evolvere in encefalite od in malattia disseminata

Quando vi è il coinvolgimento del sistema nervoso centrale la mortalità è pari al 15% mentre per la malattia disseminata essa arriva al 57%

Nei casi non mortali possono residuare *convulsioni*, *ritardo psicomotorio*, *spasticità*, *cecità* e *difficoltà all'apprendimento*

HSV: *MANAGEMENT*

- **Si ritiene tuttora che non esistono gli estremi per consigliare l'IVG ad una gravida che contragga l'infezione primaria nel I trimestre**

- **Nelle gravide sieronegative a termine, un riscontro sierologico nell'ultimo mese serve a escludere qualsiasi rischio per il neonato in caso di infezione da HSV-2**

  In caso di positività colturale è necessario ricorrere al taglio cesareo elettivo; in caso di rottura intempestiva delle membrane poi il taglio cesareo va effettuato al più presto e, comunque, non oltre le 4 ore

  Il taglio cesareo tuttavia **non fornisce protezione** sul feto (che potrebbe essersi già infettato per via placentare)

- **Nelle gravide non a termine**, soprattutto per quelle che presentano **infezioni ricorrenti**, la condotta migliore da seguire è invece quella dell'**attesa** (contemporaneamente alla somministrazione di glucocorticoidi e farmaci antivirali).

- **Se l'infezione viene scoperta subito dopo la nascita il bambino deve essere sottoposto tempestivamente alla profilassi necessaria**

- La puerpera trattata con Acylovir **potrà allattare il neonato**

VARICELLA

L'incidenza della **Varicella** in gravidanza è **molto bassa** (**7 casi ogni 10.000 gravide**). Il **95%** della popolazione è infatti protetta per aver contratto la malattia in età pediatrica

La probabilità di **passaggio transplacentare** è circa del **12%**

Il virus può essere trasmesso al feto per **via transplacentare** **durante la viremia** dell'**infezione primaria**, ma la trasmissione al feto degli anticorpi materni riduce il rischio di infezione fetale all'**1-2%** ***("sindrome da varicella congenita")***

Se il contagio avviene nel **I trimestre** l'infezione può provocare **aborto**

I **danni malformativi** sono tuttavia **rari** e possono riguardare il **SNC**, l'**occhio**; può inoltre manifestarsi **ipoplasia** delle **estremità**, oltre alle lesioni cicatriziali **cutanee**

Se il contagio invece avviene nel **II e III trimestre**, l'aborto, il parto pre-termine, la morte fetale e l'infezione del feto sono **rarissimi**

Diverso è il discorso per un'infezione che colpisce la donna al **termine di gravidanza (nei 7 giorni precedenti o successivi al parto): il rischio fetale in questi casi è molto grave**, poiché **non vi è il tempo sufficiente**, in caso di parto, **a trasferire gli anticorpi materni**

Il neonato sarà affetto da **lesioni della pelle, ma la situazione può essere complicata da problemi polmonari e del sistema nervoso centrale e periferico (neuriti)**

L'infezione neonatale è sovente **generalizzata** e la morte interviene nel **20%** dei casi

VARICELLA: MANAGEMENT DELL'INFEZIONE IN GRAVIDANZA

Nel caso di una donna con varicella a **termine di gravidanza**, occorre pertanto cercare di **rimandare il parto** per **evitare** la **trasmissione** al **bambino**

- **La terapia della gestante si basa sull'uso di Acyclovir**

- **Se la gestante è stata esposta al rischio di contagio e non è protetta andrebbero somministrate le Ig specifiche entro 12-96 ore dall'ipotetico contagio**

  Sembrerebbe inutile, invece, la loro somministrazione dopo la comparsa clinica delle vescicole

- **Sconsigliata la vaccinazione (dati non certi sul feto)!**

È consigliabile, comunque, che le donne in gravidanza non immuni, evitino il più possibile contatti con bambini piccoli

Virus Varicella-Zoster

Trasmissione materno-fetale ancora meno frequente della varicella: 1 caso su 10.000

Gli anticorpi materni, già presenti, impediscono la trasmissione al feto per cui non bisogna temere per un contagio del feto se lo Zoster si manifesta in una gravida

La paziente può essere trattata con Acyclovir

SIFILIDE

- Una **Sifilide in atto o contratta durante la gravidanza** e non sottoposta a adeguata terapia penicillinica può causare **aborto o morte del feto,** nascita di **bambini con ritardo mentale, idrocefalo, alterazioni a carico delle ossa, delle unghie, della pelle (con bolle sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi, o ragadi attorno alla bocca) e degli occhi (con cecità per atrofia del nervo ottico o con il classico quadro di retinopatia «sale e pepe»)**

- Particolarità dell'infezione da Treponema sta nel fatto che **fino al quarto mese circa l'agente etiologico della sifilide non riesce ad attraversare la placenta e quindi con una corretta terapia entro questo termine, la sifilide non provocherà disturbi o malformazioni al bambino!**

VIRUS EPATITICI MAGGIORI

HAV

- Non rischio di embriopatia
- Eccezionale il rischio di trasmissione al feto
- Se infezione nel III trimestre aumenta di poco il rischio di nascita pre-termine
- Se il parto avviene durante la fase infettiva, somministrare IgG specifiche al neonato

HEV

- Non rischio di embriopatia
- Aumento del rischio di mortalità fetale

  (per compromissione stato di salute materna)

HBV: Trasmissione materno fetale

- **Più frequentemente perinatale** al momento del **parto** o nell'immediato ***post-partum*** (a meno che non siano presenti lesioni placentari!)
- Madri **HBeAg positive** e ***altoviremiche*** trasmettono **più frequentemente** l'infezione che madri HBeAg negative con bassi livelli viremici
- Il rischio di trasmissione attraverso l'allattamento al seno è **controverso**:

  HBsAg è presente nel latte fino in circa il 70% dei casi, ma la trasmissione per via orale richiede una carica virale molto più elevata
- L'**allattamento al seno, dunque, è consentito se la madre è HBeAg negativa!**
- L'infezione neonatale può essere anche legata a **trasmissione orizzontale** in caso di familiari portatori di HBsAg

HBV: Fattori che aumentano il rischio di trasmissione verticale

- Comparsa di **epatite acuta** nel corso del **III trimestre** di gravidanza (o in prossimità del parto)
- **Espletamento** del parto durante il **periodo** di **incubazione** della **malattia** materna
- **Presenza** dell'**antigene *"e"*** in madri portatrici croniche e con **elevati livelli viremici**

  Nelle infezioni croniche il rischio di trasmissione perinatale può essere ridotto del 30% quando i livelli sierici di HBV DNA rimangono **al di sotto** di **10^6** copie/ml. L'infezione intrauterina può essere **quasi del tutto impedita** in presenza di livelli di HBV-DNA **$<10^4$** copie/ ml

In caso di **HBeAg positività** materna il rischio di trasmissione aumenta del **70-90%**: il neonato di madre ***e positiva*** con **elevati livelli viremici** sviluppa in elevata percentuale un'**epatite cronica** o lo **stato di portatore cronico** entro il primo anno di vita

EASL 2017: Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus infection

- Screening for HBsAg in the **first trimester** of pregnancy is strongly recommended (Evidence level 1, grade of recommendation 1)
- In a **woman of childbearing age** **without advanced fibrosis** who plans a pregnancy in the near future, (Evidence level II-2, grade of recommendation 2) **it may be prudent to delay therapy until the child is born**
- Pregnant women **with CHB and advanced fibrosis or cirrhosis**, **therapy with TDF is recommended** (Evidence level II-2, grade of recommendation 1)
- In pregnant women **already on NA therapy**, **TDF should be continued** **while ETV or other NA should be switched to TDF** (Evidence level II-2, grade of recommendation 1)
- In all pregnant women with **high HBV DNA levels** ([200,000 IU/ml) or **HBsAg levels 4 $\log_{10}$** IU/ml, **antiviral prophylaxis with TDF should start at week 24–28 of gestation and continue for up to 12 weeks after delivery** (Evidence level 1, grade of recommendation 1)
- **Breast feeding is not contraindicated** in HBsAg-positive **untreated women** or **on TDF-based treatment or prophylaxis** (Evidence level III, grade of recommendation 2)

PROFILASSI ATTIVA E PASSIVA ALLA NASCITA E TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DEL NEONATO

- **Vaccino antiepatite B** (*RECOMBIVAX 5 µg/0,5 ml o ENGERIX B 10 µg/0,5 ml*):
  Una dose entro le prime 12 ore di vita

- **HBIG** (immunoglobuline iperimmuni):
  0,5 ml i.m. entro le prime 12 ore di vita (somministrate in un sito differente da quello del vaccino)

L'immunizzazione attiva e passiva hanno buona efficacia nel prevenire la trasmissione perinatale della malattia (<u>90-95%</u>),
(mentre la sola immunizzazione attiva previene l'infezione nel 70-90% dei casi)

L'immunoprofilassi contro HBV non sortisce risultati nel **10-15%** dei casi, principalmente a causa di una trasmissione verticale correlata ad alta viremia materna ma anche al *breakthrough* vaccinale

- Sia il **Tenofovir** che l'**Entecavir** sono efficaci nell'eventuale terapia del bambino HBsAg-positivo:
  Il Tenofovir è licenziato per la terapia dei bambini con >12 anni;
  l'Entecavir per quella dei bambini con >2 anni

IMPATTO DELL'EPATITE DA HCV SUL DECORSO DELLA GRAVIDANZA

L'infezione da HCV si associa con:

- Nascita di neonati **pre-termine**, a **basso peso*** e portatori di **anomalie**** (*ematomi encefalici, emorragia intraventricolari, epilessia*)
- Un più basso indice *Apgar* e una maggiore incidenza di ricovero in Unità Intensiva e di assistenza respiratoria
- Maggior incidenza di **diabete gestazionale***,** di **colestasi intraepatica, aumentato rischio di morte fetale**

*Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. Am J Obstet Gynecol 2008;199:38.e1-9

**Huang Q, Hang L, Zhong M, Gao Y, Luo M, Yu Y. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance. Medicine (Baltimore) 2016;95:1-7

***Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. Liver Int 2011;31:1163-70

RISCHIO DI TRASMISSIONE VERTICALE DI HCV

- Nel **20-30%** dei casi di trasmissione materno-fetale avviene in **utero** prima dell'ultimo mese di gestazione (***trasmissione transplacentare***)
- La quota rimanente (maggioritaria!) si realizza nell'**ultimo mese** o **durante** il **parto (*trasmissione perinatale*)**
- In Italia il tasso di trasmissione verticale del virus C si aggira tra il **4** e il **6 %;**

  il tasso è circa doppio (**10%**) in presenza di coinfezione HIV/HCV (% ridottasi dopo introduzione della c-ART!)

- In generale comunque la trasmissione verticale di HCV rappresenta un rischio **solo** nelle **donne** che presentano un **HCV-RNA rilevabile** durante la gestazione

  Elevati livelli di **HCV-RNA** sembrano **correlare** con il rischio di trasmissione materno-fetale di HCV***

Jhaveri R, Swamy GK. Hepatitis C virus in pregnancy and early childhood: current understanding and knowledge deficits. J Pediatr Infect Dis Soc 2014;3:S13-8

Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:F156-60

Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta- analysis. ClinInfect Dis 2014;59:765-73

*EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis 2005;192:1880-9

FATTORI ASSOCIATI ALLA TRASMISSIONE DA HCV

- ***Rottura prolungata delle membrane (>6 ore)***
- ***Monitoraggio fetale interno***
- ***Epifisiotomia***
- ***Co-infezione HIV/HCV***
- ***Elevata carica virale di HCV***

Allora:

- **L'amniocentesi è raccomandata più del prelievo dei villi coriali!**
- **Evitare monitoraggio fetale interno, la rottura delle membrane prolungata, l'episiotomia ed eseguire (laddove indicato!) il taglio cesareo prima della rottura delle membrane**
- **L'allattamento al seno non costituisce un fattore di rischio aggiuntivo e non dovrebbe essere scoraggiato** (eccetto che nei casi in cui vi siano lesioni traumatiche e sanguinanti ai capezzoli)

Brenna L. Hughes, MD, MSc; Charlotte M. Page, MD; Jeffrey A. Kuller, MD - Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series, November 2017 http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.0397)

Le modalità del parto **non** sembrano rappresentare un **rischio** per la trasmissione verticale di HCV

e…..

Il taglio cesareo non è raccomandato di elezione quando l'unica indicazione allo stesso è l'infezione da HCV!!

(Brenna L. Hughes, MD, MSc; Charlotte M. Page, MD; Jeffrey A. Kuller, MD - Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series, November 2017 http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.0397)

Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise J-M. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013;158:109-13

Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNAþ/HIVe mothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2011;283:255-60

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HCV NEL NEONATO DA MADRE HCV-RNA POSITIVA

- La presenza di anticorpi anti-HCV in un neonato di madre HCV positiva **non è diagnostica** di infezione

- Anticorpi **anti-HCV** possono essere infatti evidenziati nel sangue del **97%** di neonati **non infetti** alla **nascita**, nel **15%** degli stessi a **12 mesi**, nel **1.6%** a **18 mesi** e nell'**1%** a **2 anni**, rispettivamente

- La diagnosi è **confermata** esclusivamente dal riscontro di **HCV-RNA** in almeno **2** controlli **dopo il primo mese** o dalla **sieropositività** per **anti-HCV dopo** il **24° mese** di vita

STREPTOCOCCO *ß-EMOLITICO DI GRUPPO B (SGB)*

- **Batterio fisiologicamente** presente **nel canale vaginale** e nel basso intestino

- In genere non provoca alcun problema né si manifesta in maniera sintomatica

- Può costituire tuttavia un problema durante la gravidanza dal momento che può essere trasmesso in maniera verticale **durante il parto** causando **polmonite, encefalite, meningite, sepsi** ovvero **infezione generalizzata** che si sviluppa dopo circa **24 ore dalla nascita e può essere fatale**

- ***Mandatorio*** perciò praticare alla donna, in prossimità del parto, un **tampone vagino-rettale** per la **ricerca** dello **SGB**

  Non è possibile prevenire l'**infezione** ma è importante **diagnosticarla** tempestivamente per poter mettere in atto la terapia antibiotica più adatta!