

PROFILI ASSISTENZIALI IN GRAVIDANZE A RISCHIO/PATOLOGICHE

La Regione Piemonte con la definizione del Percorso Nascita regionale (DGR n. 34-8769 del 12/05/2008), l'adozione dell'Agenda di Gravidanza (AdG) (DRG 38-11960 del 4/8/2009), l'istituzione della Rete di Assistenza Perinatale (DGR 3-6466 del 23/07/2007) ha adottato un modello assistenziale fortemente basato sulla differenziazione, step by step, tra gravidanza fisiologica, gravidanza a rischio, gravidanza patologica. Tale differenza permette di organizzare i livelli assistenziali sulla base di profili specifici: assistenza alla gravidanza fisiologica, assistenza addizionale, assistenza alla patologia della gravidanza.

Nell'assistenza organizzata per livelli si deve porre attenzione a conciliare, da una parte, la migliore presa in carico possibile della donna, dall'altra al mantenimento delle competenze professionali operanti in ognuno dei livelli. All'interno dei profili si identificano le caratteristiche dei servizi che debbono farsi carico delle donne con gravidanza fisiologica, a rischio, patologica, in collaborazione con gli altri servizi o in toto. Tutto il Percorso va documentato sull'AdG della donna, cui va spiegata l'importanza di portare con sé l'AdG ogni qualvolta si rechi ad un controllo, indipendentemente da dove questo venga eseguito. Tale documentazione va attentamente valutata per le implicazioni relative al programma assistenziale da offrire alla donna.

Il miglioramento del profilo, nelle sue caratteristiche di compliance da parte della donna, degli operatori del 1° e del 2° livello, e degli esiti clinici, è subordinato al monitoraggio perseguibile attraverso la corretta compilazione dei documenti dei flussi ministeriali (CeDAP, SDO, Prest C) ed ai conseguenti audit di percorso che debbono essere eseguiti a livello dei Comitati Percorso Nascita aziendali e regionale.

L'assistenza ad ogni gravidanza prende le mosse dal profilo assistenziale alla gravidanza fisiologica, secondo le indicazioni contenute nell'AdG: nelle situazioni di rischio o di patologia esso va integrato con l'**assistenza addizionale specifica**, la cui documentazione troverà posto nell'apposito fascicolo dell'AdG che costituisce il luogo dello scambio di informazioni con la donna/coppia e tra i diversi livelli assistenziali che collaboreranno al buon esito dell'assistenza. Per alcune delle più comuni situazioni di rischio/patologie sono previsti specifici profili assistenziali, che, a partire dal 2013, sono stati inviati dalla Regione alle ASR per i provvedimenti necessari alla organizzazione locale dei percorsi sottesi ai profili ¹.

Il presente documento descrive i criteri clinici e le modalità organizzative per l'assistenza addizionale al percorso nascita della donna con alcune infezioni sviluppatasi in gravidanza, con l'obiettivo di ridurre gli esiti sfavorevoli materni e/o perinatali e di ottimizzare la collaborazione tra Consultori Familiari, Ambulatori Specialistici pubblici e privati e Punti Nascita. A tal fine, come per i precedenti profili delle gravidanze a rischio, è indispensabile la formalizzazione, all'interno delle ASR, del percorso di assistenza addizionale che garantisca il collegamento territorio-ospedale-territorio e definisca le modalità di presa in carico della donna che riceverà le informazioni utili per seguire il percorso attraverso il foglio integrativo alla AdG da introdurre nella sezione Assistenza Addizionale.

È fondamentale che i servizi territoriali ed ospedalieri cui la donna farà riferimento durante il suo percorso nascita (dalla fase preconcezionale, alla gravidanza/parto/puerperio) condividano i comportamenti assistenziali e di cura attraverso uno scambio ed un confronto costanti.

In ogni Azienda saranno individuati i servizi di riferimento all'interno della rete ospedaliera aziendale o sovrazonale cui verranno inviate le donne.

L'indicazione del Punto Nascita idoneo al parto dovrà differenziare le situazioni di rischio neonatale per le quali è opportuno che il Punto Nascita sia dotato di TIN, rispetto alle situazioni in cui è consigliabile un Punto Nascita con almeno 1000 parti/anno con disponibilità di un'equipe integrata formata dagli specialisti necessari.

¹ <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/salute-materno-infantile/percorso-nascita>

PROFILI ASSISTENZIALI CONDIVISI DI ALCUNE MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA

Le infezioni contratte in gravidanza costituiscono un elemento di rischio per la madre e per il feto che richiede l'integrazione del profilo assistenziale alla gravidanza fisiologica con lo specifico profilo di assistenza addizionale.

Al primo contatto con la donna in gravidanza l'ostetrica/ginecologo/a (consultoriale, degli ambulatori pubblici o privati) indica le pagine dell'AdG relative alla prevenzione delle infezioni in gravidanza, verifica la presenza di elementi di rischio o la presenza di segni e sintomi che giustifichino l'attivazione di assistenza addizionale, e richiede gli esami necessari.

I profili di assistenza addizionale per infezioni in gravidanza presi in considerazione in questo documento sono:

- Infezioni sessualmente trasmesse da
 - Chlamydia trachomatis
 - Neisseria Gonorrhoeae
 - Treponema Pallidum
- Infezione delle vie urinarie
- Morbillo
- Rosolia
- Toxoplasmosi
- Varicella
- Pertosse
- Influenza
- Covi-19

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) sono il problema sanitario con maggior diffusione nel mondo che interferisce con la qualità della vita e causa seri problemi di morbilità e di mortalità. Le IST possono avere un impatto diretto sulla salute riproduttiva (infertilità, tumori, complicanze della gravidanza) e sulla salute dei neonati; un impatto indiretto, attraverso il loro ruolo di facilitatori, sulla trasmissione sessuale dell'HIV.

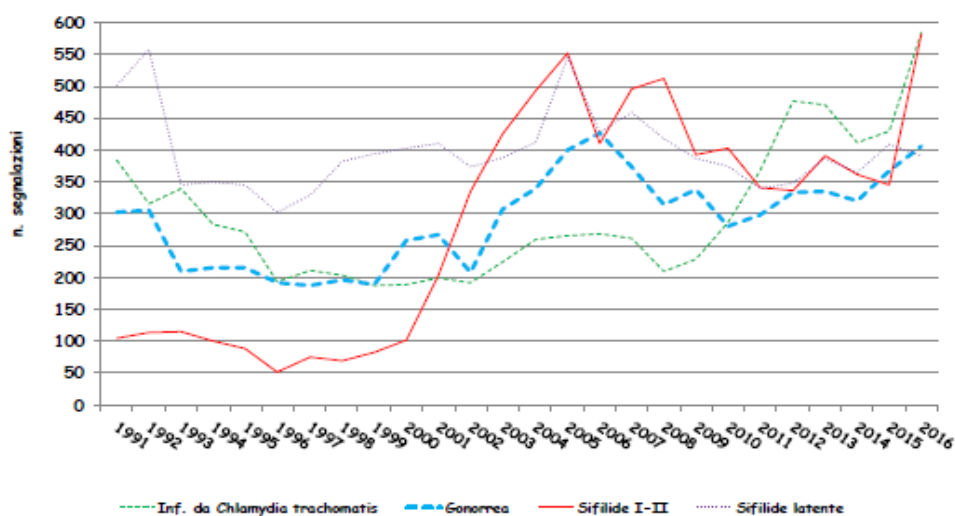
In Italia, le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale delle IST, raccolte dal Ministero della Salute, sono limitate alle sole malattie a notifica obbligatoria, cioè gonorrea, sifilide e pediculosi del pube. Il Ministero non fornisce dati su altre IST, quali le infezioni da Chlamydia, da trichomonas, sui condilomi ano-genitali, sull'herpes genitale.

Il sistema di sorveglianza Sentinella delle IST dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha aggiornato i dati epidemiologici dal 1991 al 2018. Le patologie più frequenti sono state i condilomi ano-genitali (41,8%), la sifilide latente (8,3%), l'herpes genitale (7,2%), le infezioni da Chlamydia Trachomatis (6,8%). Il 71,3% dei casi di IST è diagnosticato negli uomini e il 28,7% nelle donne (Dati Epicentro ISS - settembre 2020)

I dati dell'ISS mostrano che, tra il 2010 e il 2016, è progressivamente aumentato il numero delle persone con una IST confermata, mentre, negli ultimi dieci anni, rimane stabile il numero di stranieri con IST confermata. Per quanto riguarda i casi di infezione da Chlamydia trachomatis, sono in aumento costante dal 2008 e le giovani donne tra i 15 e i 24 anni mostrano la più alta prevalenza di infezione rispetto alle donne di età superiore.

I casi di sifilide sono aumentati del 350% dopo il 2000, con un lieve aumento dei casi di sifilide latente e di gonorrea negli ultimi cinque anni (figura 1).

Figura 1. Andamento delle segnalazioni delle principali IST batteriche. Sistema di Sorveglianza Sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2016



I fattori di rischio associati ad un'aumentata incidenza di IST sono:

- età ≤ 25 anni in persona sessualmente attiva
- precedente IST
- contatto sessuale con persona o persone con riconosciuta IST
- nuovo partner sessuale o più di due partner sessuali nel corso dell'anno precedente
- abuso di alcol o assunzione di sostanze chimiche (per esempio marijuana, cocaina, ecstasy, metanfetamina), soprattutto se associato ad attività sessuale
- vittima di violenza sessuale/abuso
- nessuna contraccezione o utilizzo di metodi contraccettivi non di barriera
- pratiche sessuali non sicure.

Fattori di rischio a bassa evidenza di associazione:

- precedente malattia infiammatoria pelvica
- dolore addominale e/o pelvico senza altra chiara causa
- leucorrea o essudato muco-purulento
- spotting
- sintomi e segni di infezione delle vie urinarie con urocoltura negativa
- infertilità.

Prevenzione preconcezionale

- Implementare le attività di informazione sulle IST (modalità di trasmissione, sintomi, segni e complicanze)
- educare alla salute sessuale attraverso informazioni sul sesso sicuro, sull'uso corretto del condom, sulla riduzione del numero dei partner sessuali senza protezione con condom, sul contenimento del consumo dell'alcol e l'astensione dal consumo di sostanze stupefacenti
- incrementare l'offerta del test sierologico per sifilide e HIV tra i soggetti con IST
- valutare se la donna presenta fattori di rischio per IST e, nel caso, eseguire accertamenti
- verificare il corretto trattamento di eventuali precedenti infezioni
- raccomandare, considerate le possibili conseguenze derivanti da un'infezione "silente", uno screening annuale per tutte le donne sessualmente attive sotto i 25 anni di età, o per le donne di tutte le età che cambino frequentemente partner sessuale, e per tutte le donne in stato di gravidanza con fattori di rischio
- informare la donna/la coppia, se possibile, sulla presenza in Piemonte dei Centri per le Malattie Sessualmente Trasmissibili, che garantiscono un accesso libero, diretto e gratuito.

Centri IST Regione Piemonte:

Sede	Indirizzo
Torino - Centro Multidisciplinare per la Salute Sessuale (Ce.Mu.S.S.)	Presidio "Sperino", via Juvarra 19, piano seminterrato Telefono 011-5666069
Asti	Ospedale Cardinale G. Massaia, Centro MST (corso Dante, 202 - primo piano) Telefono: 0141.486.420
Biella	Ospedale degli Infermi Centro MST (via Caraccio, 5) Telefono: 015.350.3555
Cuneo	Ospedale Santa Croce e Carle Centro MST (Ospedale Carle, Frazione Confreria - presso Dermatologia, 2° piano) Telefono: 0171.616713
Novara	Ospedale Maggiore della Carità Centro MST (via Mazzini, 18) Telefono: 0321.3733750 oppure 0321.373.3334
Verbania	Ospedale Castelli Centro MST (via Crocetta, Pallanza - presso Malattie infettive e tropicali) Telefono: 0323.5411

Prevenzione in gravidanza

L'assistenza offerta in gravidanza rappresenta un'opportunità per identificare le donne a rischio: durante il colloquio con la donna è opportuno un intervento di counselling pretest, finalizzato a comprendere se la donna ha avuto un comportamento a rischio o possiede almeno uno dei suddetti fattori di rischio, ed un intervento di counselling post-test per la consegna del risultato. Se il risultato è negativo, il colloquio ha finalità preventive che devono vertere sui fattori di rischio, se è positivo è mirato a supportare e a prendere in carico la donna seguendo gli algoritmi diagnostico-terapeutici specifici.

Al primo contatto con la donna in gravidanza l'ostetrica/ginecologo/a (consultoriale, degli ambulatori pubblici o privati) indica le pagine dell'AdG relative alla prevenzione delle infezioni in gravidanza, verifica la presenza di elementi di rischio o la presenza di segni e sintomi che giustifichino l'attivazione di assistenza addizionale, e richiede gli esami necessari.

1. CHLAMYDIA TRACHOMATIS (CT)

L'infezione da Chlamydia è causata da un batterio intracellulare obbligato, Chlamydia trachomatis (CT), che si trasmette generalmente attraverso i rapporti sessuali di ogni tipo (vaginali, anali e orali).

La prevalenza dell'infezione da CT in Italia risulta essere compresa fra 1,23% e 12,28% ed è maggiormente presente tra le adolescenti e le giovani sessualmente attive.

Nella donna, i sintomi dell'infezione da CT sono generalmente aspecifici (circa il 70-80% delle infezioni decorre in modo paucisintomatico). Il principale quadro clinico è la cervicite (perdite vaginali, sanguinamento vaginale, eritema cervicale e friabilità). Se non trattata l'infezione può esitare in una malattia infiammatoria pelvica (MIP) cui può seguire, nel 10-20% dei casi, un'infertilità tubarica; il rischio di sviluppare infertilità tubarica dopo un'infezione da CT è stato stimato pari allo 0,1-6%.

Le donne affette da infezione da CT hanno una probabilità cinque volte più alta, rispetto alla popolazione generale, di contrarre il virus dell'HIV.

L'infezione da CT contratta in gravidanza (5-30% delle donne) può comportare conseguenze sia per la donna che per il nascituro. Vari studi associano tale infezione a complicanze ostetriche quali aborto, corioamnionite, parto pretermine, basso peso alla nascita, rottura prematura delle membrane, natimortalità ed endometrite post partum, seppur con risultati talvolta discordanti.

Il rischio di trasmissione verticale varia dal 25% al 60%. La sede più frequente di colonizzazione è il nasofaringe del neonato (70% dei casi), altre sedi sono rappresentate dalla congiuntiva, dal tratto uro genitale e dal retto, ma la maggior parte dei neonati non svilupperà alcuna sintomatologia. Il 30-50% dei nati da madre infetta non sottoposta a trattamento sviluppa congiuntivite e il 10-20% polmonite.

Controlli in gravidanza

Le donne in gravidanza con fattori di rischio devono essere sottoposte a screening per CT alla prima visita con impegnativa n.3 AdG -2019 (sul retro dell'impegnativa sono elencati i fattori di rischio):

- tampone microbiologico vaginale
- test molecolare rapido combinato con ricerca Chlamydia e Neisseria Gonorrhoeae

I test diagnostici raccomandati sono le NAAT (Test di amplificazione degli acidi nucleici) in grado di rilevare anche possibili varianti di CT.

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

- La donna positiva alla CT e il partner devono essere testati per le altre infezioni sessualmente trasmesse: *Neisseria Gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, HIV, HBV (HBsAg, HBcAb); in caso di positività a uno dei test per HBV eseguire HBeAg, HBeAb, HBsAb, HBV DNA.

La donna deve essere sottoposta a trattamento secondo il regime raccomandato:

- Azitromicina 1 g orale in singola somministrazione

In caso di allergie il regime alternativo è:

- Amoxicillina 500 mg per os 1 co x 3 volte al giorno per 7 giorni

Va sottoposta a controllo dopo 4 settimane dal trattamento in quanto in caso di infezione persistente si possono verificare sequele severe nella madre e nel neonato, in questi casi si invia al centro specialistico di riferimento.

Tutte le donne con diagnosi di infezione da CT devono essere nuovamente testate a 3 mesi dal trattamento in caso di elevata promiscuità sessuale; il partner deve essere testato e se positivo trattato. In caso di impossibilità a testarlo deve comunque effettuare la terapia.

È raccomandata l'astensione dai rapporti sessuali fino al controllo dell'esame vaginale.

b) feto

Il monitoraggio prenatale della gravidanza in caso di *Chlamydia* non si discosta da quello già previsto per le gravidanze fisiologiche.

Non vi è indicazione alla diagnosi prenatale invasiva.

Non vi è indicazione al parto cesareo.

È importante segnalare l'avvenuta infezione al neonatologo/a alla nascita.

Continuità assistenziale

L'allattamento materno è consigliato, come per tutti i neonati, non essendoci alcuna controindicazione legata a questa patologia.

È importante, nel colloquio con la donna, rafforzare le misure igienico-comportamentali da mettere in atto per ridurre il rischio di re-infezione.

2. NEISSERIA GONORRHAEEAE

Il gonococco di Neisser, agente eziologico della gonorrea è un batterio gram negativo.

La prevalenza mondiale di questa infezione è dell'0,8% tra le donne e dello 0,6% tra i maschi di età compresa tra i 15 e i 49 anni.

La co-infezione con CT si ritrova nel 10% - 40% degli affetti da gonorrea.

La gonorrea è spesso asintomatica nelle donne; meno della metà delle donne infette lamenta sintomi aspecifici come perdite vaginali, disuria, dolenzia al basso ventre e dispareunia. Quando presenti i segni clinici più comuni sono perdite vaginali e friabilità delle pareti vaginali dovute a cervicite mucopurulenta.

Nella donna in gravidanza i rischi in caso di infezione sono la rottura prematura delle membrane, il parto prematuro e/o la corioamniotite. Vi è un aumentato rischio di morte perinatale, distress respiratorio neonatale e sepsi neonatale.

Controlli in gravidanza

Le donne con fattori di rischio devono essere sottoposte al controllo per *Neisseria Gonorrhoeae* alla prima visita con l'impegnativa n. 3 AdG-2019:

- tampone microbiologico vaginale
- test molecolare rapido combinato con ricerca CT e *Neisseria Gonorrhoeae*.

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

- La donna positiva alla *Neisseria Gonorrhoeae* e il partner devono essere testati per le altre infezioni sessualmente trasmesse: CT, *Treponema pallidum*, HIV, HBV (HBsAg, HBcAb), in caso di positività a uno dei test per HBV eseguire HBeAg, HBeAb, HBsAb, HBV DNA.

La donna deve essere sottoposta a trattamento secondo il regime raccomandato:

- Azitromicina 1 g in singola dose + ceftriaxone 250 mg im

In caso di allergie a cefalosporine utilizzare spectinomina o contattare un infettivologo/a.

b) feto

L'associazione tra infezione gonococcica ed esiti perinatali avversi (corioamnionite, rottura prematura delle membrane, parto pretermine, neonato di basso peso alla nascita) merita ulteriori conferme. Al momento non esistono trial randomizzati che documentino l'efficacia di diagnosi e trattamento dell'infezione nel modificare tali esiti.

Il rischio di trasmissione dalla madre al neonato durante il parto è elevato (30%-47%) e se contratta dal neonato può causare oftalmite (ophtalmia neonatorum) con congiuntivite, ulcere corneali, ascessi, perforazioni oculari fino alla cecità permanente.

La profilassi universale oculare neonatale con nitrato d'argento, tetraciline o eritromicina (effettuata per tutti i neonati entro un'ora dalla nascita) si è dimostrata efficace nel ridurre i casi di cecità da infezione gonococcica nell' 89-90% dei casi.

L'artrite settica è la manifestazione più comune dell'infezione sistemica del neonato, che di solito si verifica da 3 a 21 giorni di vita, con coinvolgimento poliarticolare. La sepsi, la meningite e la polmonite sono state osservate in rare circostanze.

È importante segnalare l'infezione materna al neonatologo/a.

Continuità assistenziale

L'allattamento materno è raccomandato e non esistono controindicazioni in presenza dell'infezione.

È importante rafforzare nel colloquio con la donna le misure igienico-comportamentali da mettere in atto per ridurre il rischio di re-infezione.

Bibliografia

1. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Public Health Agency of Canada, Ottawa, 2008 (aggiornata nel 2010). Disponibile all'indirizzo <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-eng.php> (visitato il 29.10.10).
2. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità; Le Infezioni Sessualmente Trasmesse: aggiornamento dei dati dei due Sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2016. Volume 31 - Numero 6, Giugno 2018.
3. aprile 2014 Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia" AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani), SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), SIMaST (Società Interdisciplinare delle Malattie Sessualmente Trasmissibili), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIN (Società Italiana di Neonatologia), SIP (Società Italiana di Pediatria).
4. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis* 2016.
5. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Chlamydial Infections, Centers for Disease Control and Prevention
6. CDC, 2015 STD Treatment Guidelines, Gonococcal Infection

3. TREPONEMA PALLIDUM

La sifilide è una malattia infettiva causata dal *Treponema pallidum*, che si trasmette principalmente attraverso i contatti sessuali, anche se il contagio può avvenire anche per via transplacentare e durante il passaggio attraverso il canale del parto.

Con una incidenza annuale di 12 milioni di nuovi malati nel mondo, la sifilide è, dopo l'Aids, l'infezione sessualmente trasmissibile con il più alto tasso di mortalità.

Nel 2015, sono stati segnalati 28.701 (6 ogni 100.000 abitanti) casi di sifilide nei Paesi dell'Area Economica Europea (EEA). I tassi registrati negli uomini sono 8 volte più alti di quelli nelle donne.

Nel 2016, i casi di sifilide segnalati in Regione Piemonte sono stati 391 (8,9 casi ogni 100.000) di cui 305 (78%) sono casi di sifilide contagiosa.

La trasmissione madre-feto può avvenire in qualsiasi epoca della gravidanza ma il rischio di trasmissione è basso prima del 3° mese e aumenta con il progredire della gestazione. Nelle prime 20 settimane di gravidanza esiste un rischio di circa il 30% di aborto spontaneo, dopo le 20 settimane di gravidanza il rischio di Lue congenita può raggiungere il 70% se non trattata.

In correlazione al momento dell'infezione la sifilide viene definita:

- acquisita (contratta dopo la nascita)
- congenita o prenatale (contratta per via transplacentare)
- connatale (acquisita al momento del passaggio attraverso il canale del parto).

Le conseguenze fetoneonatali della trasmissione verticale includono oltre la sifilide congenita anche complicanze ostetriche: aborto tardivo, morte in utero, idrope fetale, restrizione della crescita, parto pretermine e natimortalità. I bambini non trattati possono incorrere in problemi multiorgano che includono disturbi oculari, cerebrali, uditivi, cardiaci, cutanei, dentali o ortopedici.

Nel 2015, è stato riportato nei Paesi dell'EEA un tasso di incidenza di sifilide congenita di 1,1 casi per 100.000 nati vivi, e in Regione Piemonte di 3,8 casi ogni 100.000 nati vivi (analisi delle schede di dimissione ospedaliera -SDO- dal 2007 al 2016).

Prevenzione in gravidanza

Sensibilizzare le donne affinché evitino comportamenti a rischio:

- rapporti monogami da entrambi i partner
- utilizzo di condom in caso di situazioni a rischio.

Controlli in gravidanza

In Italia il controllo sierologico per sifilide (esteso anche al partner) è raccomandato dalle linee guida sulla gravidanza fisiologica pubblicate nel novembre 2010 e revisionate a settembre 2011: "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".

Come da linee guida si eseguono in gravidanza due controlli:

- nel primo trimestre [impegnativa n. 2 AdG - 2019, Ig anti *Treponema* (E.I.A.)]
- nel terzo trimestre di gravidanza tra le 33 e le 37 settimane [impegnativa n. 12 AdG - 2019, Ig anti *Treponema* (E.I.A.)].

Anche il partner deve eseguire il test sierologico all'inizio della gravidanza [impegnativa n. 18 AdG - 2019], Ig anti Treponema (E.I.A.).

La positivizzazione dei test avviene 20-30 giorni dopo il contagio.

Per la donna con Ig anti Treponema positive vanno richiesti i seguenti esami:

- TPHA/TPPA e VDRL/RPR con impegnativa Dema ed esenzione M50
- test per Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae e HBV (HBsAg, HBcAb), in caso di positività a uno dei test per HBV eseguire HBeAg, HBeAb, HBsAb, HBV DNA e invio a centro di riferimento
- al partner test per le IST (HIV, LUE, Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae, HBsAg, HBcAb) inviandolo al centro IST di riferimento che garantisce un accesso libero, diretto e gratuito.

In caso di positività degli esami di II livello si invia la donna al centro di riferimento.

In caso di negatività si può escludere infezione da treponema.

Se il partner risulta positivo la donna deve essere **testata nuovamente** a 30 giorni.

Sulla base dell'esame clinico e dei test sierologici la donna in gravidanza può essere classificata in una delle seguenti quattro situazioni:

1. Sifilide primaria o secondaria + sierologia RPR e TPHA positiva
 - a) primaria: presenza di un'ulcera (sifiloma) che può comparire sui genitali, sull'ano, in bocca o in gola, e che si presenta come una lesione nodulare, rotondeggiante, dura al tatto, indolente, di colore rosso scuro. Le localizzazioni extragenitali dei sifilomi sono di più rara osservazione e generalmente sono più dolorosi e meno duri. L'ulcera guarisce spontaneamente senza esiti nel giro 3-6 settimane, ma la malattia continua il suo corso;
 - b) secondaria: si manifesta con la comparsa sulla pelle di macchie rosate di varia forma, chiamate "roseola sifilitica", che interessano prima il tronco e successivamente gli arti, risparmiando il volto. Tipiche sono le localizzazioni palmo-plantari. Le manifestazioni cutanee sono spesso accompagnate da una linfadenopatia generalizzata con linfonodi mobili, duri e indolenti. Sono possibili manifestazioni sistemiche quali febbre, mal di gola, disturbi gastrointestinali, dolori ossei. Anche senza trattamento i segni e i sintomi della sifilide secondaria scompaiono, ma se non trattata l'infezione progredirà verso lo stadio latente.
2. Sifilide latente: donna asintomatica con EIA/TPHA positivo e RPR positiva (qualunque titolo) oppure RPR negativo in donna senza storia di precedente trattamento per sifilide. In questo stadio, che può durare fino a due anni, la sintomatologia è assente ma la persona è ancora malata. Si può differenziare la sifilide latente recente, se la data d'infezione (sieroconversione o anamnesi inequivocabile di segni e sintomi di sifilide primaria/secondaria o contatto con partner affetto da sifilide infettiva) è nota e avvenuta entro i due anni precedenti, dalla sifilide latente di durata indeterminata se tale data non è nota.
3. Sifilide tardiva: si presenta molti anni dopo il contagio (10-30 anni), se la malattia non è stata trattata. Può interessare qualsiasi organo; le manifestazioni più gravi, che possono causare il decesso, sono quelle a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso centrale, mentre quelle più lievi interessano la cute. In questo stadio possono essere interessati anche le ossa, i tendini, lo stomaco, il fegato, la milza e i polmoni.
4. Cicatrice sierologica: donna asintomatica con EIA/TPHA positivo e RPR negativo o a titolo basso ($\leq 1:4$) e stabile con storia documentata di precedente trattamento penicillinico per sifilide.

Il fattore più importante nel determinare la probabilità di trasmissione verticale è lo stadio della sifilide nella mamma: nelle donne non trattate la percentuale di trasmissione verticale è del 70-100% in caso di sifilide primaria o secondaria, del 40-83% in caso di sifilide latente precoce e del 2,5-10% in stadio di infezione latente tardiva.

Sorveglianza materno-fetale

In caso di sospetta infezione invio tempestivo al centro identificato dall'Azienda come riferimento per la presa in carico.

a) madre

Il trattamento tempestivo della madre con penicillina riduce in modo significativo il rischio di trasmissione verticale purché l'intervallo tra l'inizio della terapia ed il parto sia maggiore di 4 settimane.

La gravità dell'infezione fetale non trattata è tanto maggiore quanto più precoce è l'infezione.

Sono accettati i seguenti standard di trattamento nella donna in gravidanza:

- Sifilide primaria, secondaria o latente recente: benzyl penicillina benzatina (Diaminocillina) 2.4 milioni di unità IM in dose singola in regime ambulatoriale
- Sifilide latente di durata indeterminata: benzyl penicillina benzatina (Diaminocillina) 2.4 milioni di unità IM 1 volta a settimana per tre settimane consecutive in regime ambulatoriale
- Cicatrice sierologica: nessun trattamento.

In donne con storia di allergia alla penicillina si raccomanda di confermare l'effettivo stato di ipersensibilità e, nei casi confermati, di attuare un tentativo di desensibilizzazione in ambito protetto. Non sono infatti disponibili regimi di documentata efficacia alternativi alla penicillina nella donna in gravidanza.

Effetti collaterali più importanti quali la reazione di Jarisch-Herxheimer - una sindrome febbrile con brividi, mialgia, cefalea, ipotensione e tachicardia più comune dopo trattamento degli stadi precoci di sifilide- è in genere autolimitantesi in 24 ore e trattabile con antipiretici; quando si verifici nel terzo trimestre può comportare rischio di distress fetale o indurre prematuramente il parto, pertanto in caso di esecuzione di trattamento nel terzo trimestre di gravidanza è importante che la donna dopo la somministrazione del farmaco esegua un tracciato cardiocografico. L'insorgenza di sintomi quali febbre, contrazioni e riduzione dei movimenti fetali richiede una pronta valutazione in ambito ostetrico.

b) feto

Il rischio di infezione congenita, parto pretermine, morte endouterina fetale, o morte neonatale è più elevata in donne con sifilide primaria o secondaria.

La trasmissione in utero può avvenire a qualsiasi stadio di malattia materna:

- In caso di infezione treponemica prima delle 20 settimane il rischio maggiore è quello di aborto spontaneo
- Un'infezione contratta dopo le 20 settimane predispone il feto ad un maggior rischio di sifilide congenita con un aumentato rischio malformativo.

La valutazione ecografica, secondo le LG per la gravidanza, non deve ritardare il trattamento materno. Il riscontro di infezione fetale o placentare è associato con un aumentato rischio di infezione congenita.

Non vi è indicazione alla diagnosi prenatale invasiva.

Non vi è indicazione al parto cesareo in donne con diagnosi di sifilide in gravidanza.

La maggior parte dei neonati con sifilide congenita ha già contratto l'infezione in utero (trasmissione verticale) e per questo il parto vaginale non condiziona la prognosi.

La possibilità di infezione intraparto è descritta per i casi in cui lesioni luetiche attive ai genitali materni siano evidenti in prossimità del travaglio di parto. In queste rare situazioni è indicato il parto cesareo.

Informare il neonatologo/a in modo che il neonato venga testato e inserito in un follow up per escludere la comparsa di malattia e/o di sequele.

Continuità assistenziale

L'allattamento materno è consigliato, come per tutti i neonati, non essendoci alcuna controindicazione legata a questa patologia.

Il follow-up della donna dopo trattamento penicillinico deve prevedere il controllo sierologico con RPR quantitativa + TPPA a 3 mesi dal trattamento, e comunque in occasione del parto. Il follow-up sierologico della donna trattata per sifilide deve essere eseguito nel medesimo laboratorio.

Bibliografia:

1. Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia". AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani), SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), SIMaST (Società Interdisciplinare delle Malattie Sessualmente Trasmissibili), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIN (Società Italiana di Neonatologia), SIP (Società Italiana di Pediatria). Aprile 2012
2. Elisabetta Tridapalli et Al. Congenital syphilis in Italy: a multicentre study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;**97**: F211–F213.
3. STDs during Pregnancy - CDC Fact Sheet 2015. Syphilis During Pregnancy
4. <http://www.epicentro.iss.it/ist/epidemiologia-italia>
5. <http://www.epicentro.iss.it/sifilide/>
6. INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE IN PIEMONTE. Rapporto 2016 ed. 2018. SEREMI
7. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e CeVEAS - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf
8. The Diagnosis, Management and Prevention of Syphilis An Update and Review. STD HIV PREVENTION TRAINING CENTER NEW YORK CITY. Produced by the New York City Department of Health and Mental Hygiene Bureau of Sexually Transmitted Infections and the New York City STD. Prevention Training Center marzo 2019
9. Greta Roncarati et Al. Syphilis in a high-density urban area in the North of Italy. *New Microbiologica*, 42, 3, 166-170, 2019, ISN 1121-7138
10. Thuy Trinh et Al. Syphilis management in pregnancy: a review of guideline recommendations from countries around the world. *Sexual and Reproductive Health Matters* 2019;27(1):69–82

INFEZIONI VIE URINARIE (IVU)

Le IVU sono le infezioni più comuni in gravidanza, infatti interessano fino al 10% delle donne e sono la seconda patologia più frequente in gravidanza dopo l'anemia.

È possibile classificare le IVU in tre gruppi:

- batteriuria asintomatica, ovvero il riscontro all'esame colturale di batteri in una concentrazione $\geq 10^5$ unità formanti colonie/ml (UFC/ml) in assenza di sintomi acuti suggestivi di infezione urinaria, in un campione raccolto correttamente
- infezione delle basse vie urinarie (cistite), ovvero presenza di almeno uno dei seguenti sintomi di infezione (disuria, stranguria, pollachiuria, tenesmo vescicale, dolore sovrapubico) + isolamento microbico
- infezione delle alte vie urinarie (cistopielite/pielonefrite), ovvero dolore al fianco e/o dolorabilità lombare e/o febbre e/o brividi febbrili o altre manifestazioni di infezione sistemica determinata dalla presenza di batteri.

La donna cui viene diagnosticata una batteriuria asintomatica in gravidanza è da considerare a rischio di complicanze, in quanto più suscettibile alla risalita dei batteri verso le alte vie urinarie.

In caso di comparsa di cistite e/o infezione delle alte vie urinarie aumenta il rischio di parto pretermine e/o PROM, infezione neonatale, ipertensione/preclampsia fino a sepsi e shock materno.

Gli organismi che causano le IVU sono gli stessi delle donne non in gravidanza:

1. Enterobacteriaceae
 - Escherichia coli
 - Enterobacter C. e Klebsiella P.
2. Altri Gram-negativi
 - P. mirabilis
 - Pseudomonas
 - Citrobacter
3. Gram-positivi:
 - Streptococcus gruppo B e Staphylococcus S.

Prevenzione in epoca pre-concezionale

Paziente con storia di cistiti ricorrenti e/o anomalie delle vie urinarie:

- Accurato counseling sulle misure igienico-profilattiche e richiesta di urocoltura
- In caso di urocoltura positiva richiedere ecografia renale e consulenza urologica.

Prevenzione in gravidanza

I principali fattori di rischio della batteriuria asintomatica in gravidanza sono l'anamnesi significativa per pregresse IVU recidivanti, il diabete mellito, la presenza di anomalie anatomiche a carico dell'apparato genito-urinario e il basso livello socioeconomico.

I dati di letteratura attualmente disponibili non sono concordi sull'efficacia delle misure preventive. Da alcuni lavori emerge come le misure igieniche (es. accurata igiene perineale quotidiana e dopo i rapporti, regolare svuotamento vescicale) siano supportate da evidenza nel prevenire le IVU.

Altre misure preventive sono la corretta idratazione, il mantenimento della regolarità intestinale mediante la dieta e l'utilizzo di fermenti lattici a cicli.

Alcuni esperti suggeriscono diete povere di quegli alimenti che possono provocare l'irritazione della parete intestinale determinando una alterazione del bioma intestinale, quali latticini, zuccheri semplici e dolci. Al momento non sono disponibili forti dati di letteratura che supportino l'utilizzo routinario in gravidanza dei prodotti che favoriscono l'acidificazione delle urine (vitamina C e bacche rosse-*cranberry*).

Controlli in gravidanza

Lo screening per le IVU viene effettuato, in tutte le donne in gravidanza, attraverso l'esecuzione di una urocoltura nel primo trimestre, come da impegnativa n.1 AdG - 2019.

Durante la gravidanza:

- in presenza di sintomi effettuare sempre l'urocoltura, se possibile raccogliendo il campione di urine prima di iniziare la terapia antibiotica
- in presenza di batteriuria asintomatica nel primo trimestre, trattata con successo, si consiglia di richiedere comunque una urocoltura di controllo al II trimestre di gravidanza
- per le donne con IVU recidivanti o anomalie del tratto urinario o calcolosi renale, è necessaria una urocoltura almeno mensile da valutare in base a consulenza presso il centro specialistico identificato come riferimento
- in caso di comparsa di dolore al fianco e/o dolorabilità lombare e/o febbre e/o brividi febbrili o altre manifestazioni di infezione sistemica va sospettata un'infezione delle alte vie urinarie (pielonefrite), che presenta un'incidenza in gravidanza fra lo 0.5% ed il 2%; la donna va inviata per la presa in carico ospedaliera.

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

In caso di batteriuria asintomatica o di cistite occorre eseguire un trattamento antibiotico in quanto la terapia è in grado di ridurre il rischio di pielonefrite dal 20%-35% all'1%-4% e di ridurre il rischio di basso peso alla nascita (RR 0.66), anche se non sembrerebbe influire sul rischio di parto pretermine.

I farmaci di prima scelta sono Nitrofurantoina, Amoxicillina/clavulanico, Cefalosporine per os, Fosfomicina **(TABELLA 1)**.

Il tasso di eradicazione microbiologica di un trattamento di cinque giorni è del 70-80%. Il tasso di eradicazione microbiologica non migliora con trattamenti prolungati, quindi il regime terapeutico raccomandato è di 5-7 giorni.

È necessario ripetere l'urocoltura almeno una settimana dopo la sospensione del trattamento con antibiotico, così da verificare l'eradicazione del/dei microorganismi.

Se l'urocoltura eseguita come controllo è positiva, è necessario effettuare un ciclo di 7-10 giorni con antibiotici possibilmente diversi da quelli usati in precedenza e scelti sulla base dell'antibiogramma. Questo atteggiamento deve essere tenuto anche in caso di comparsa di una sintomatologia soggettiva in una paziente già trattata per batteriuria asintomatica.

Il riscontro di Streptococco gruppo B su urocoltura prevede il trattamento sia alla diagnosi che durante il travaglio. In questa situazione non va eseguito il tampone vagino-rettale delle 36 settimane.

La presenza di **Urocoltura positiva per ceppi ESBL**, (ceppo produttore di beta-lattamasi a spettro allargato) rappresenta una criticità in costante aumento ed è espressione della resistenza agli antibiotici beta-lattamici (penicilline e derivati, cefalosporine, raramente carbapenemici).

L'urocoltura ESBL positiva può essere trattata in prima istanza con **Fosfomicina o con Nitrofurantoina per os in accordo con l'antibiogramma**.

Considerata la possibilità di fallimento di queste terapie, è necessario però mantenere una **stretta sorveglianza** con uroculture almeno mensili, dopo la prima che segue a breve distanza il termine della terapia antibiotica (7-10 gg dopo il termine della terapia).

In caso di recidiva, di infezione complicata, di malformazioni delle vie urinarie, calcolosi renale oppure ancora in presenza di comorbidità, il trattamento con **carbapenemi per via parenterale** rimane l'opzione terapeutica più valida per le infezioni da ceppi produttori di ESBL, con presa in carico presso il centro specialistico identificato come riferimento.

L'utilizzo dei chinolonici è stato oggetto di una recente raccomandazione AIFA (aprile 2019) che ne ha molto limitato l'indicazione di uso per seri problemi di sicurezza. Tali limitazioni riguardano anche la gravidanza. Nelle pazienti con fattori di rischio per infezione delle vie urinarie (malformazione delle vie urinarie, calcolosi) e/o infezioni recidivanti in corso di gravidanza è possibile valutare una profilassi con nitrofurantoina 100 mg (1 cpr alla sera prima di coricarsi) dal secondo trimestre di gravidanza fino a 35-36 settimane. La nitrofurantoina va sospesa a quell'epoca gestazionale per l'ipotetico rischio di anemizzazione fetale in caso di feto con carenza di G6PDH.

Poiché spesso la cistite acuta recidivante in gravidanza è connessa all'attività sessuale, si può proporre una profilassi post-coitale e le molecole più spesso consigliate sono la nitrofurantoina (50-100 mg) o la cefalexina (250-500 mg), con tutti i limiti legati all'antibiotico-resistenza relativi a quest'ultima.

In caso di pielonefrite acuta, è necessario ospedalizzare la donna per effettuare gli esami colturali ed avviare la terapia empirica per via parenterale, unitamente ad antipiretici e soluzioni re-idratanti. Il rischio di pielonefrite recidivante in gravidanza è del 6-8%. Non vi è un parere univoco circa l'utilità di una profilassi antibiotica da protrarre sino al termine della gestazione. Si rimanda la gestione al centro di riferimento.

b) feto

Non vi sono indicazioni ad una sorveglianza del feto diversa rispetto da quella delle gravidanze fisiologiche, considerato che l'ecografia morfologica standard evidenzia eventuali anomalie di reni e vie urinarie. Inoltre, nella maggior parte dei casi, la policistosi renale si rende manifesta solo in età adulta.

Continuità assistenziale

Nelle pazienti con infezioni ricorrenti in gravidanza e/o riscontro di malformazioni all'ecografia renovesicale, va prescritta alla dimissione, in accordo con MMG, l'urocoltura dopo il parto e una valutazione nefro-urologica a 3-6 mesi dal parto.

Nota bene:

- Il termine "batteriuria asintomatica" è da riferire alla presenza di urocoltura positiva in donna asintomatica, e non alla sola presenza di batteri nell'esame urine (EU)
- Si può trovare EU normale con urocoltura positiva perché sono due getti diversi e perché il colturale si effettua solo su secondo mitto
- Eventuali parametri di sospetto su EU per richiedere il colturale sono, insieme alla storia clinica o ai sintomi, un pH > 7.5
- La presenza di alcuni batteri su EU non richiede né terapia, né approfondimenti
- La presenza di un tappeto di batteri su EU richiede l'urocoltura di approfondimento

È fondamentale un'adeguata raccolta delle urine come descritto sul retro dell'impegnativa n.1 dell'AdG. In presenza di risultato di flora mista o flora mista Gram negativa l'esame urine va ripetuto invitando la paziente ad una corretta raccolta.

TABELLA

Antibiotici da utilizzare sulla guida dell'antibiogramma oppure inizialmente su base empirica in caso di sintomi		
Cefalexina Cefixima	500 mg x 2/die per 7 giorni 400mg/die per 7 giorni	
Nitrofurantoina 100 mg	100 mg x 2/die per 7 giorni	2° e 3° trimestre No in caso di deficit G6PD
Amoxicillina + clavulanico Amoxicillina	1000 mg/die x 2 per 7 giorni 500 mg X3 per 7 giorni	1° e 2° trimestre 3° trimestre
Fosfomicina	Dose singola 3 g	Da ripetere dopo 24 ore in caso di ESBL positività
In caso di allergia* alla penicillina		
Nitrofurantoina Fosfomicina 3g Clindamicina 150 mg (se Gram+)	100 mg x 2/die per 7 giorni dose singola 300 mgx2/die per 5-7 gg	

*Allergia grave:

reazione precoce (<1 ora) con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione.

Allergia lieve: solo vomito, o orticaria. Reazione ritardata dopo ore o giorni dalla somministrazione. In questi casi il rischio di reazione crociata con cefalosporine o carbapenemici è basso.

Bibliografia:

1. LG grav fisiologica, ACOG e RCOG
2. CDC 2019
3. Nephromeet 2011, IDSA UpToDate 2016
4. Ghouri et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:99
5. European Association of Urology <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3>
6. (Società italiana di urologia - SIUD 2015)
7. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease Green-top Guideline No.36 September 2017
8. Raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie. Raccomandazioni SIU - UTI 2015
9. Schnarr J., Smail F. Eur J Clin Invest 2008;38(S2):50-7
10. Law H, Fladjoe P. J Obstetr Gynaecol 2012;32:109-12,
11. Schneeberger C., Kazemier BM, Geerlings SE. Curr Opin Infect Dis 2014;27:108-14
12. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Clin Inf Dis 2005;40:643-54
13. Jolley JA, Wing DA. Drugs 2010;70:1643-65
14. NICE GL 2018 Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing
15. Falgas et Al. 2010 Lancet Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review
16. Matthew E. Falgas et al Review 2016 Clinical Microbiology Reviews. Fosfomycin
17. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy 2020
18. Thomas M Hooton, Kalpana Gupta Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Uptodate.com 2020

MORBILLO

L'introduzione della vaccinazione contro il morbillo in molti paesi industrializzati ha cambiato l'epidemiologia della malattia che in passato colpiva quasi esclusivamente i bambini, mentre oggi è diventata più comune negli adulti. La circolazione del virus nella popolazione è stata estremamente ridotta dai programmi di vaccinazione, tuttavia molte delle donne in età riproduttiva non sono vaccinate e, se non hanno contratto il morbillo in età pediatrica, possono contrarlo per l'esposizione ad una occasionale fonte di contagio.

L'incidenza in Italia nel 2019 è stata pari a 44,1 casi per milione di abitanti, con un'età mediana di 30 anni.

In era pre-vaccinazione, la prevalenza del morbillo in gravidanza era di circa 5 casi su 100.000 gravidanze, mentre la prevalenza attuale non è nota.

Il morbillo contratto in gravidanza è associato ad un maggior rischio per la madre di morbilità (in particolare polmonite) e mortalità.

Alcuni studi hanno inoltre riscontrato un rischio aumentato di aborto spontaneo, morte endouterina, parto pretermine. Tali rischi sembrano essere più elevati in caso di infezione contratta durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza. L'infezione in prossimità del parto può aumentare il rischio di morbillo neonatale, condizione gravata da una significativa mortalità.

Non vi è al momento evidenza di un aumentato rischio di malformazioni congenite.

Prevenzione su tutta la popolazione

La vaccinazione consiste nella somministrazione di un vaccino vivo attenuato contro morbillo, rosolia e parotite (vaccino trivalente, MPR). Il calendario vaccinale nazionale raccomanda il vaccino MPR a 12-15 mesi per tutti i nuovi nati e una seconda dose a 5-6 anni.

Verificare la suscettibilità degli operatori appartenenti alle categorie a maggior rischio, come personale sanitario, lavoratrici in asili nido, scuole d'infanzia, scuole primarie e secondarie di primo grado, per offrire l'eventuale vaccinazione.

Prevenzione preconcezionale

- diffondere le informazioni sui comportamenti protettivi in modo particolare rispetto alla vaccinazione preconcezionale con posticipazione della gravidanza di almeno un mese dopo l'ultimo vaccino (sono necessarie due dosi a distanza di almeno un mese una dall'altra per una copertura ottimale nell'adulto)
- diffondere le informazioni EBM circa la vaccinazione dei bambini nelle epoche previste dalla legge per ottenere una sufficiente copertura vaccinale nella popolazione tale da limitare grandemente la diffusione del virus e la conseguente protezione delle donne non vaccinate
- verificare se sia stata praticata la vaccinazione tramite la richiesta dello stato vaccinale alle donne che vengono in visita preconcezionale
- se non è stata eseguita la vaccinazione richiedere IgG e IgM (non è prevista esenzione M00).

Prevenzione in gravidanza

La vaccinazione MPR non deve essere eseguita in donne in gravidanza.

L'esposizione accidentale in gravidanza alla vaccinazione, o l'inizio di una gravidanza entro le quattro settimane successive alla vaccinazione non rappresentano comunque indicazione clinica all'interruzione di gravidanza.

Nelle donne non immuni e quindi a rischio di contrarre la malattia, va consigliato di non avere contatti con persone a cui è stata sospettata la malattia, in quanto non vi sono altre misure di prevenzione.

Il contagio avviene tramite le secrezioni nasali e faringee, probabilmente per via aerea tramite le goccioline respiratorie che si diffondono nell'aria quando il malato tossisce o starnutisce.

Controlli in gravidanza

In caso di contatto con una persona infetta richiedere:

- IgG e IgM morbillo (EIA) su sangue per verificare lo stato immunitario della donna se non conosciuto.

In caso di insorgenza di sintomi:

- IgG e IgM morbillo (EIA) su sangue da eseguire nei primi giorni dopo il rash cutaneo
- MICROORGANISMI NAS ACIDI NUCLEICI IN MATERIALI BIOLOGICI: PREVIA PCR nelle indicazioni inserire: RNA morbillo su urine (esito qualitativo).

I primi sintomi sono simili a quelli di un raffreddore (tosse secca, naso che cola, congiuntivite) con una febbre che diventa sempre più alta. Successivamente appaiono dei puntini bianchi all'interno della bocca. Dopo 3-4 giorni, appare l'eruzione cutanea caratteristica (esantema), composta da piccoli punti rosso vivo, prima dietro le orecchie e sul viso, e poi su tutto il resto del corpo.

Sorveglianza materno-fetale

In caso di sospetta infezione invio tempestivo al centro identificato dall'Azienda come riferimento per la presa in carico.

a) madre

In caso di insorgenza di complicanze materne (polmonite) la gestione della gravidanza necessita di un approccio multidisciplinare ed un coordinamento tra diversi specialisti coinvolti e i MMG. Ad oggi non esiste una terapia farmacologica specifica.

b) feto

Le complicanze fetali (aborto spontaneo, morte endouterina, parto pretermine) avvengono in genere entro 2 settimane dall'insorgenza della sintomatologia clinica.

È importante segnalare l'avvenuta infezione al neonatologo/a.

I bambini di madri che hanno contratto il morbillo in epoca peri-partale possono sviluppare la malattia clinica nel periodo neonatale.

Continuità assistenziale

L'allattamento materno è consigliato, come per tutti i neonati, non essendoci alcuna controindicazione legata a questa patologia.

In caso di riscontro di suscettibilità all'infezione in donna in gravidanza è importante offrire attivamente la vaccinazione trivalente MPR nel puerperio o direttamente nel Punto Nascita o alla visita post partum tramite invio della signora al Centro Vaccinale di riferimento.

Bibliografia:

1. Conferenza Stato Regioni. Accordo tra Governo, Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, 2003-2007. 13 novembre 2003. (<http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>) [Accessed 22 March 2006]
2. <https://www.epicentro.iss.it/morbillo/morbillo>
3. P. O'Connor et al. Measles and rubella elimination in the WHO Region for Europe: progress and challenges. Clin Microbiol Infect. 2017 August ; 23(8): 504–510.
4. WHO Regional Office for Europe. 8th meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2018/7th-meeting-of-the-european-regional-verification-commission-for-measles-and-rubella-elimination-rvc.-report>
5. Giovanna Adamo et al. Towards elimination of measles and rubella in Italy: Progress and challenges 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226513>

ROSOLIA

L'infezione da rosolia in gravidanza e la rosolia congenita (RC) sono ancora presenti in Italia con un'incidenza di RC di 5 casi equivalente ad 1 caso ogni 100 mila nati vivi, valore entro la soglia; questi dati probabilmente sono sottostimati.

Dal 1° gennaio 2005 è stata introdotta la notifica obbligatoria anche per l'infezione da rosolia in gravidanza e la sindrome/infezione da rosolia congenita (SRC/IRC), come raccomandato dal Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Al fine di rafforzare ulteriormente la sorveglianza, il 17 luglio 2013 (successivamente aggiornato a novembre 2018) il ministero della Salute ha pubblicato la circolare “ [Sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza alla luce del nuovo Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015](https://www.seremi.it/sites/default/files/Circolare%20DGPREF0016471.pdf)” (<https://www.seremi.it/sites/default/files/Circolare%20DGPREF0016471.pdf>), (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66521&parte=1%20&serie=null>) per cui ogni caso sospetto di rosolia in gravidanza e di rosolia congenita dovrà essere segnalato da parte del medico alle Autorità Sanitarie Locali.

Dal 1999 il calendario vaccinale nazionale raccomanda il vaccino MPR a 12-15 mesi per tutti i nuovi nati e una seconda dose a 5-6 anni. La copertura vaccinale in Piemonte per 100 abitanti in età pediatrica nel 2018 a 24 mesi risulta essere del 94,67%, a 36 mesi del 95,96%.

La strategia a livello nazionale ha condotto ad una diminuzione importante dei casi di malattia (23 casi nel 2019 rispetto ai 1.800 del 1997). L'ultima epidemia di rosolia in Italia si è verificata nel 2002, con 6224 casi notificati, con due nuovi picchi nel 2008 e nel 2012.

Dal 1° gennaio al 30 giugno 2020 sono stati segnalati 12 casi di rosolia in Italia.

Per prevenire la RC è stato stimato che la proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia non deve superare il 5%. Attualmente invece questo valore si attesta, a livello nazionale, tra il 7% e il 10%.

Dai dati Cedap 2019 si evince che le donne in gravidanza, residenti in Piemonte, hanno una percentuale di suscettibilità vicina a quella raccomandata: 5,7% le italiane e 5,9% le straniere.

L'arma migliore contro la malattia è la vaccinazione preventiva, con il vaccino vivo attenuato, che prevede due dosi, con un'efficacia > 95% e che garantisce immunità a vita.

Prevenzione in epoca preconcezionale

Operativamente per prevenire la rosolia congenita è fondamentale:

1. raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali con MPR nei bambini entro i primi due anni di vita
2. verificare la suscettibilità delle donne in età fertile (controllo preconcezionale)
3. vaccinare le donne suscettibili prima di un'eventuale gravidanza.

Deve essere colta ogni opportunità per indagare la storia vaccinale delle donne in età fertile, anche nell'ambito delle consultazioni a fini contraccettivi. Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne straniere provenienti da Paesi privi di programmi di vaccinazione contro la rosolia, cercando di vaccinare le adolescenti e le donne in età fertile appena giunte in Italia.

L'obiettivo consiste nel ridurre a meno del 5% la percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia.

Il Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita definisce che devono essere considerate suscettibili le donne senza documentazione scritta di avvenuta vaccinazione antirosolia (una dose) o assenza di positività per anticorpi IgG rosolia-specifici. L'anamnesi di rosolia senza accertamenti di laboratorio è poco specifica e non può essere considerata come prova di acquisita protezione.

In fase preconcezionale si raccomanda pertanto l'esecuzione del rubeo-test tramite la richiesta di anticorpi IgG Virus Rosolia (con esenzione M00) per verificare, se non già noto, lo stato immunitario della donna. In caso di suscettibilità, si raccomanda la vaccinazione prima di un'eventuale gravidanza. Se una donna ha in

programma una gravidanza, dovrà attendere un mese dopo la vaccinazione antirosolia utilizzando validi metodi contraccettivi.

Prevenzione in gravidanza

L'assistenza offerta in gravidanza rappresenta uno strumento di sorveglianza per identificare le donne suscettibili. Lo screening sierologico deve essere offerto all'inizio della gravidanza a tutte le donne suscettibili o con stato immunitario non noto.

Dati relativi alla Rosolia - Cedap 2019	Italiane	%	Straniere	%
Totale donne residenti in Piemonte che hanno partorito	19.203		7.426	
Manca dato			1	
Donne vaccinate	7.282	37,9%	1.670	22,5%
Risultati rubeo test				
	19.203		7.425	
Affette	1	0,05 per mille	0	
Immuni	17.740	92,4	6.747	90,8
Recettive	1.100	5,7	444	5,9
Test non eseguito	362	1,8	234	3,1
Tra le donne italiane residenti in Piemonte, selezionando la parità, nell'ipotesi che le pluripare siano più vaccinate avendo avuto una opportunità in più in occasione del precedente parto, la percentuale delle vaccinate non cambia.				

Controlli in gravidanza

Al momento della consegna dell'Agenda di Gravidanza l'operatore ricorderà alla donna di presentarsi al primo BdS con il certificato vaccinale che può essere richiesto all'ufficio vaccinale della propria ASL.

Al primo contatto con la donna in gravidanza l'ostetrica o il ginecologo/a (consultoriale, degli ambulatori pubblici o privati) verificherà per quanto riguarda la rosolia: lo stato vaccinale attraverso il certificato vaccinale:

- Se la donna porta con sé l'esito recente di dosaggio anticorpale eliminerà la richiesta di IgG e IgM rosolia sulla impegnativa n° 2 e n°6 AdG - 2019 ponendo la sua firma accanto all'esame
- In assenza di documentazione proporrà alla donna l'esecuzione del test per la ricerca di ANTICORPI IgG e IgM VIRUS ROSOLIA per il controllo dello stato immunitario (impegnativa n°2 dell'AdG - 2019), da ripetere entro le 17 settimane in caso di negatività (impegnativa n° 6 dell'AdG - 2019)
- Nelle donne risultate suscettibili alla rosolia il test deve essere ripetuto a 17 settimane e deve essere programmata la vaccinazione post-natale, allo scopo di proteggere le eventuali future gravidanze.

In caso di sospetta e/o di confermata infezione invio tempestivo al centro identificato dall'Azienda come riferimento per la presa in carico.

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

Un caso **sospetto** di rosolia in gravidanza è qualsiasi caso in cui un medico sospetti la rosolia anche se non corrisponde alla definizione di caso clinico (cioè esantema generalizzato maculopapulare, artralgia/artrite, linfadenopatia, congiuntivite). La classificazione di "sospetto" comprende quindi qualsiasi esantema generalizzato a insorgenza acuta, come pure un reperto positivo per IgM rosolia-specifiche anche in donne asintomatiche o il contatto con persona affetta.

Nel sospetto di infezione da Rosolia si procederà all'esecuzione del controllo VIRUS ROSOLIA IgG e IgM per sospetta infezione acuta.

Se al test risultassero delle IgG positive e delle IgM positive automaticamente il laboratorio procederà all'esecuzione del test di avidità.

L'infezione contratta in gravidanza deve essere considerata con particolare attenzione dal momento che può essere trasmessa al feto, potendo determinare aborto, encefalite, morte fetale o la sindrome da rosolia congenita (SRC) che comprende difetti alla vista o cecità completa, sordità, malformazioni cardiache, ritardo mentale.

Il rischio di rosolia congenita è correlato all'età gestazionale; nelle infezioni contratte oltre le 17 settimane compiute il rischio di anomalie congenite è pari a quello della popolazione generale (Vedi Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di rosolia congenita (Remington JS, 2001)

EG	(%)
<11	90%
11-12	33%
13-14	11%
15-16	24%
17-40	0%

Ad oggi non esiste trattamento per prevenire o ridurre la trasmissione madre-figlio in gravidanza, così come non esiste una terapia specifica della rosolia, a parte l'uso di paracetamolo per il trattamento dei sintomi.

Il decorso della malattia nella madre ha un basso rischio di complicanze.

Tutti i campioni biologici con un forte sospetto di infezione rubeolica devono essere conservati dal laboratorio al fine di poter essere testati successivamente in corso di approfondimento diagnostico, da eseguirsi in un Centro con esperienza nella diagnosi di rosolia.

La scheda di notifica di rosolia in gravidanza (vedi schede di notifica malattie infettive-Ministero della Salute) va compilata per qualsiasi donna in gravidanza con rosolia possibile, probabile o confermata sulla base di segni/sintomi, di esami di laboratorio o di un contatto con persona infetta.

La scheda NON va compilata per le gestanti che hanno presentato solamente una positività delle IgM rosolia-specifiche in gravidanza, ma non hanno manifestato una sintomatologia compatibile o avuto un contatto con un caso confermato di rosolia. Ovviamente tali casi vanno seguiti dal punto di vista clinico, ma non rientrano nel sistema di notifica.

b) feto

La gestione di una gravidanza con diagnosi di infezione materna da rosolia deve avvenire in un contesto in cui sia possibile offrire alla donna/coppia il supporto psicologico e l'adeguata informazione che non può prescindere dalla collaborazione con altri specialisti (ecografista esperto/a, infettivologo/a, neonatologo/a, ecc.) presso il Centro di Riferimento individuato dall'ASL. È fondamentale che tale fase di diagnosi e successiva consulenza venga adeguatamente documentata e che ne sia data informazione ai servizi curanti (ginecologo/a, consultorio, Punto Nascita).

Qualunque sia la scelta della donna/coppia (proseguire o interrompere la gravidanza) deve essere offerto un percorso diagnostico-terapeutico che continui fino al termine della gravidanza.

La scheda di notifica di rosolia congenita (vedi schede di notifica malattie infettive-Ministero della Salute) va compilata per:

- tutti i casi confermati o probabili di rosolia congenita, inclusi i nati morti e i feti abortiti a seguito di diagnosi prenatale di rosolia congenita
- tutti i bambini nati da madre con infezione da rosolia in gravidanza (possibile, probabile o confermata), anche se asintomatici alla nascita e con esami di laboratorio negativi (casi sospetti).

Continuità assistenziale

La madre con rosolia può allattare al seno il proprio neonato purché utilizzi la mascherina durante l'allattamento ed effettui una corretta igiene delle mani. L'allattamento trasmette al neonato anticorpi IgA protettivi nei confronti della rosolia.

In caso di suscettibilità alla rosolia alla donna deve essere offerta la vaccinazione nel puerperio prima della dimissione. L'avvenuta vaccinazione deve essere trasmessa all'ufficio vaccinale e riportata sul documento di dimissione.

Qualora non venisse effettuata la vaccinazione durante il ricovero si raccomanda agli operatori sanitari di inviare la donna per la vaccinazione al Centro Vaccinale di riferimento durante il puerperio.

Il pediatra si occupa di effettuare un attento follow up fino ad un anno di vita del bambino in caso di infezione materna in gravidanza.

Bibliografia:

2. Conferenza Stato Regioni. Accordo tra Governo, Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, 2003-2007. 13 novembre 2003.
3. Le coperture vaccinali dell'età pediatrica e dell'adolescente. Anno 2019 (coorte 2017). Elaborazioni: Ufficio 5, DG Prevenzione Sanitaria, MINISTERO della SALUTE.
4. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2017 – 2019.
5. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. PNPV 2020 – 2022.
6. <https://www.epicentro.iss.it/rosolia/epidemiologia>
7. <https://www.epicentro.iss.it/rosolia/bollettino>. Rapporto semestrale n.8 – marzo 2018
8. CDC. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep.* 2001 Jul 13;50(RR-12):1-23. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5012a1.htm>)
9. Sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza alla luce del nuovo piano nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita 2010-2015. Ministero della Salute - Dipartimento della Prevenzione e della Innovazione – Direzione Generale della Prevenzione-CCM. 2013
10. CDC. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Worldwide, 2000–2018 *MMWR* / October 4, 2019 / Vol. 68 / No. 39
11. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *in The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2017, Volume 30, Fascicolo 3, Pagine 274-278,

TOXOPLASMOSI

L'agente eziologico è il *Toxoplasma gondii* un protozoo parassita intracellulare obbligato, contratto soprattutto attraverso l'ingestione di carne cruda o poco cotta contenente cisti tissutali, oppure attraverso l'ingestione di acqua, frutta, verdura, molluschi o il contatto con terra contaminata da oocisti.

L'infezione è ubiquitaria, ma la sensibilità all'infezione (tasso di donne sieronegative in gravidanza) varia tra i paesi. Per quanto riguarda le donne in età fertile sappiamo che in Europa circa il 40% risulta recettiva per Toxoplasmosi, nel Nord Italia questa percentuale raggiunge il 60% mentre in Asia e nei paesi con clima più freddo la quota di donne in età fertile recettive si assesta tra il 60% e il 95%.

I recenti cambiamenti delle abitudini alimentari, con un maggior consumo di carne di maiale e pollame rispetto alla bovina, un maggior numero di animali allevati al pascolo (allevamenti biologici) e un maggior utilizzo di piatti pronti, produce un possibile aumento dell'esposizione a fattori di rischio.

L'incidenza media nazionale dell'infezione da toxoplasma nelle donne in gravidanza è di 1-6 casi su 1.000 donne in gravidanza, come quella europea.

In Europa l'infezione congenita coinvolge 1-10 nati ogni 10.000. In Italia uno studio del 2009 riporta un'incidenza dell'infezione congenita del 2,4 ‰.

La situazione desumibile dai dati Cedap 2019 sulle donne residenti in Piemonte è riportata in tabella 1.

Tabella 1.

Dati relativi alla Toxoplasmosi - Cedap 2019	Italiane	%	Straniere	%
Totale donne residenti in Piemonte che hanno partorito	19.203		7.426	
Affette	47	0,2	10	0,1%
Immuni	3.098	16,1%	2.089	28,1%
Recettive controllata	15.804	82,3%	5.134	69,1%
Recettive non controllate	69	0,3%	54	0,7%
Test non eseguito	126	0,6%	118	1,6%
Manca dato	59	0,3%	21	0,3%

La malattia ha una incubazione di 4-21 giorni ed è nel 90% dei casi asintomatica ed autolimitante; in caso di infezione sintomatica in genere i sintomi sono lievi e aspecifici (linfadenopatia laterocervicale, astenia, febbricola, mialgia).

La toxoplasmosi dà un'immunizzazione teoricamente definitiva (in letteratura sono presenti studi che sottolineano come in situazioni di immunosoppressione sia possibile la riattivazione di una precedente infezione latente).

L'infezione contratta in gravidanza può essere trasmessa al feto.

Le probabilità di trasmissione aumentano man mano che la gravidanza progredisce ma è minore la percentuale di feti malati.

Tabella 2. Rischio di passaggio transplacentare nelle diverse epoche gestazionali

Epoca gestazionale di infezione materna	Passaggio transplacentare
I trimestre	15%
II trimestre	30%
III trimestre	60%

Prevenzione in epoca preconcezionale

La prevenzione primaria è volta a prevenire l'infezione nella madre attraverso misure igieniche e alimentari che devono essere portate a conoscenza di tutte le donne in età fertile preferibilmente prima della gravidanza e comunque il più precocemente possibile dopo il concepimento e devono essere seguite fino al parto.

Raccomandazioni (vedi Agenda di Gravidanza: Sezione "Per saperne di più"- Stili di vita in gravidanza):

- lavare bene frutta e verdura (incluse le confezioni di insalate comprate come "già lavate")
- evitare le carni crude conservate come prosciutti o insaccati
- indossare i guanti per maneggiare carne cruda o lavarsi subito le mani dopo averla maneggiata, evitando il contatto con le mucose
- cuocere bene la carne o le pietanze surgelate
- indossare i guanti durante il giardinaggio e lavarsi bene le mani se si è venuti a contatto con la terra
- se si ha un gatto in casa, evitare di cambiare la cassetta della sabbia o utilizzare i guanti: non è necessario allontanare il gatto durante la gravidanza.

In caso di riscontro di infezione recente si raccomanda di attendere sei mesi prima di programmare una gravidanza, utilizzando validi metodi contraccettivi.

Prevenzione in gravidanza

La prevenzione in gravidanza si fonda sulla intercettazione delle donne recettive, attraverso il controllo sierologico a tutte le donne in gravidanza, e sulle indicazioni di igiene che queste devono rispettare.

Controlli in gravidanza

Al primo contatto con la donna in gravidanza l'ostetrica/ginecologo/a (consultoriale, degli ambulatori pubblici o privati) verifica lo stato immunitario per Toxoplasmosi, ove disponibili precedenti referti.

Se la donna risulta immune va eliminata la richiesta di IgG e IgM Toxoplasma sulla impegnativa n° 2 e successive ponendo la firma accanto all'esame.

In assenza di documentazione propone alla donna l'esecuzione del test TOXOPLASMA ANTICORPI IgG e IgM per controllo dello stato immunitario (impegnativa n°2 dell'AdG - 2019).

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

La prevenzione secondaria si basa sullo screening sierologico delle gestanti al fine di identificare precocemente e trattare quelle che acquisiscono l'infezione in gravidanza.

I feti contagiati nelle prime settimane di gravidanza sono quelli che subiscono le conseguenze più gravi dell'infezione congenita: interruzione spontanea della gravidanza, idrocefalia, lesioni cerebrali che possono provocare ritardo mentale ed epilessia, ridotta capacità visiva che può anche portare alla cecità.

I bambini la cui madre abbia contratto la toxoplasmosi dopo le 24 settimane di gestazione non hanno, nella maggior parte dei casi, segni clinici di infezione; la sequela più frequente è la corioretinite.

Tabella 3. Rischio di toxoplasmosi congenita (Remington JS)

EG	Rischio infezione congenita (%)	Sviluppo di segni clinici nel feto/neonato infetto(%)
13	3-9	34-85
26	33-47	18-33
36	60-81	4-17

In caso di sospetto clinico o laboratoristico:

- si richiede la ripetizione del test per TOXOPLASMA ANTICORPI IgG e IgM - e il test di Avidità IgG Toxoplasma Gondii, con esenzione M50
- si inizia il trattamento con Spiramicina 3.000.000 UI (1 compressa ogni 8 ore), allo scopo di prevenire la trasmissione materno-fetale dell'infezione
- si invia la donna presso il centro identificato dall'Azienda come riferimento per la presa in carico.

È importante che la terapia venga iniziata il più precocemente possibile; è stato infatti dimostrato che un trattamento iniziato entro 3 settimane dalla sierconversione riduce il rischio di trasmissione rispetto ad un trattamento iniziato più tardivamente.

Ad oggi non esiste un reale consenso sulla modalità di trattamento per le donne con infezione primaria in gravidanza; vengono utilizzati schemi che variano a seconda dell'età gestazionale o dell'esito della diagnosi prenatale su LA, con spiramicina o con pirimetamina-sulfadiazina.

La tempestiva identificazione dell'infezione materna consente di programmare il follow-up ecografico, di verificare con la donna/coppia il rapporto rischio di infezione/rischio perdita fetale da amniocentesi per la valutazione dell'eventuale trasmissione materno-fetale dell'infezione e di discutere con la donna le possibili opzioni terapeutiche (trattamento in utero dell'infezione fetale, interruzione terapeutica della gravidanza secondo la legge 194/78).

Tutti i campioni biologici con un forte sospetto di infezione da Toxoplasma Gondii devono essere conservati dal laboratorio al fine di poter essere testati successivamente in corso di approfondimento diagnostico, da eseguirsi in un Centro con esperienza nella diagnosi di toxoplasmosi.

b) feto

In aggiunta ai controlli ecografici indicati per la gravidanza fisiologica vi è l'indicazione al follow up ecografico da effettuarsi sia a 17-18 settimane che a 20 settimane e nel terzo trimestre presso un Centro di II livello.

Un eventuale monitoraggio ecografico più intensivo viene eseguito nelle donne con sierconversione nel II trimestre e conferma di infezione fetale mediante amniocentesi.

La diagnosi prenatale invasiva, attualmente effettuata mediante real time Polymerase Chain Reaction (PCR) su liquido amniotico, può essere proposta nei casi di documentata infezione materna in gravidanza e deve essere eseguita non prima di 4-6 settimane dall'esordio dell'infezione materna, ad almeno 18 settimane di età gestazionale.

In caso di anomalie fetali rilevate ecograficamente la diagnosi prenatale invasiva può essere proposta anche più tardivamente.

Schemi terapeutici:

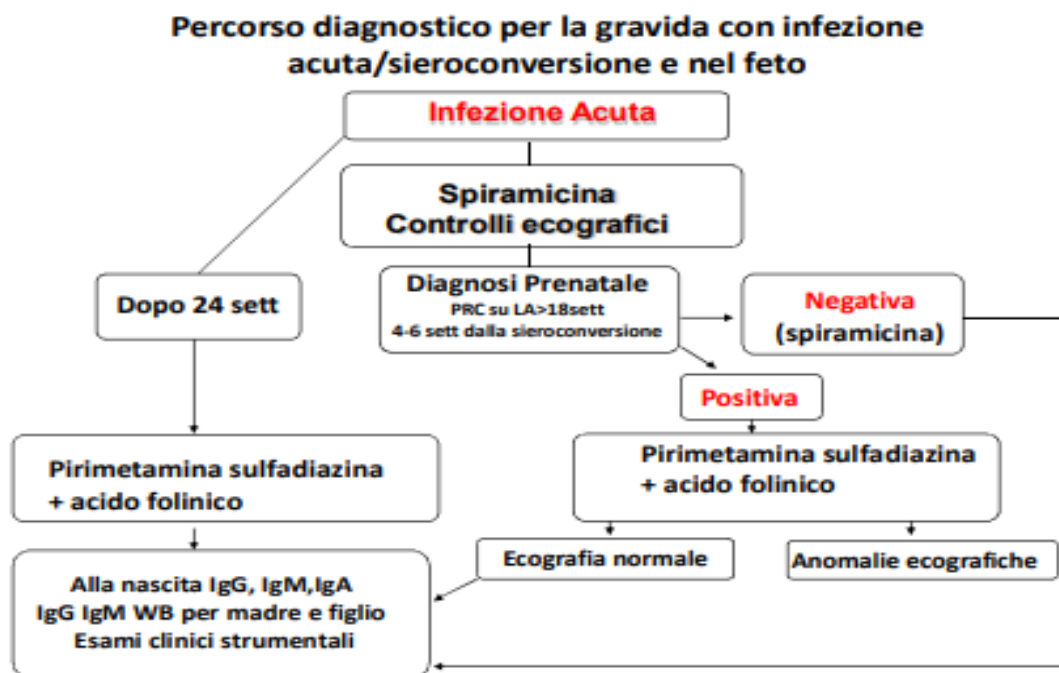
- **in gravidanza** nell'attesa di verificare l'eventuale coinvolgimento fetale:
 - Spiramicina 9.000.000 UI/die per via orale suddivise in 3 dosi (1 cp da 3.000.000 UI ogni 8 ore) fino al termine della gravidanza.
- **in gravidanza con infezione fetale accertata**
 - Pirimetamina 50 mg/die per via orale in un'unica dose
 - Sulfadiazina 3 g/die per via orale suddivisi in 2-3 dosi
 - Acido folinico 10-15 mg/die per via oraleLa terapia va effettuata in modo continuativo fino a circa 2 settimane dal termine della gravidanza, con ripresa della spiramicina fino al parto.
- **in gravidanza in caso di infezione materna acquisita dopo 24 settimane di gestazione (infezione fetale non accertata)**
 - Pirimetamina 50 mg/die per via orale in un'unica dose
 - Sulfadiazina 3 g/die per via orale suddivisi in 2-3 dosi
 - Acido folinico 10-15 mg/die per via orale.

La terapia va effettuata in modo continuativo fino a circa 2 settimane dal termine della gravidanza, con ripresa della Spiramicina fino al parto.

A differenza della Spiramicina, generalmente ben tollerata, l'associazione Pirimetamina-Sulfadiazina presenta maggiori effetti indesiderati (alterazione dell'emopoiesi, disturbi gastrointestinali, disturbi neurologici, danno epatico e renale, reazioni da ipersensibilità), pertanto è indicato eseguire controllo dell'emocromo ogni 15 giorni e associare alla terapia la somministrazione di acido folinico.

La Pirimetamina è controindicata nel I trimestre per la potenziale teratogenicità e in prossimità del termine della gravidanza per il rischio di kernicterus se associata alla Sulfadiazina.

Si specifica che tali farmaci non sono disponibili in Italia, pertanto sarà il Centro di Riferimento che si occuperà della somministrazione.



La gestione di una gravidanza con diagnosi di infezione materna da toxoplasma deve avvenire in un contesto in cui sia possibile offrire alla donna/coppia il supporto psicologico e l'adeguata informazione che non può prescindere dalla collaborazione con altri specialisti (ecografista esperto/a, infettivologo/a, neonatologo/a, ecc.) presso il Centro di Riferimento individuato dall'ASL. È fondamentale che tale fase di diagnosi e successiva consulenza venga adeguatamente documentata e che ne sia data informazione ai servizi curanti (ginecologo/a, consultorio, Punto Nascita).

Qualunque sia la scelta della donna/coppia (proseguire o interrompere la gravidanza) deve essere offerto un percorso diagnostico-terapeutico che continui fino al termine della gestazione.

L'infezione da *Toxoplasma* non modifica il timing e la modalità di espletamento del parto.

Al momento del parto è indicata l'esecuzione di esami sierologici (IgG, IgM) in parallelo su campione materno e su campione neonatale.

In assenza di marcatori specifici di infezione come la positività della PCR su liquido amniotico e/o la presenza di anticorpi specifici IgM o IgG di sintesi neonatale (la loro negatività esclude l'infezione), la diagnosi definitiva nel neonato viene posta dopo alcuni mesi di follow up che prevede controlli delle IgG e IgM oltre a valutazioni cliniche.

Continuità assistenziale

L'allattamento materno è consigliato, come per tutti i neonati, non essendoci alcuna controindicazione legata a questa patologia.

Se l'infezione è confermata, il nascituro, anche se apparentemente sano, dovrà essere seguito per almeno tutto il primo anno, o in alcuni centri per due anni, per audiometria e visita neurologica per poter escludere eventuali danni cerebrali e visivi che insorgono nei mesi successivi.

Bibliografia:

1. Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia", Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia, *Toxoplasma Gondii*, Aprile 2012.
2. Linea Guida Gravidanza Fisiologica, aggiornamento 2011, SNLG-ISS
3. Montoya JG Remington J S. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 : 554-66
4. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis* *Lancet* 2004; 363: 1965-76.
5. Remington JS, McLeod R et al. *Toxoplasmosis*. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Remington & Klein eds. 6th Elsevier Saunders Philadelphia 2006: 980-1091.
6. Syrocot Study Group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115-21.
7. Gollub EL, Leroy V et al. European Toxoprevention Study group (EUROTOXO) Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behavior and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136: 137-45.
8. D.Serranti, D. Buonsenso, P. Valentini. Congenital toxoplasmosis treatment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2011;15:193-198.
9. M.Martinez Hampton. Congenital toxoplasmosis: A Review. *Neonatal Network*. September-October 2015. Vol 34 N°5.
10. L.R. Tomasoni et Al. Risk of congenital toxoplasmosis in women with low or indeterminate anti-*Toxoplasma* IgG avidity index in the first trimester of pregnancy: an observational retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection* 25 (2019) 761.e9e761.e13
11. Xiao-Yu Zhao and Sarah E. Ewald The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection *The Journal of Clinical Investigation* Volume 130 Number 7 July 2020

Varicella

Epidemiologia

Il virus della varicella-zoster (VZV) è patogeno solo per l'essere umano, nel quale provoca due distinte malattie: la varicella e l'herpes zoster.

La varicella si trasmette per contatto diretto. Il virus viene eliminato attraverso le secrezioni respiratorie e/o il liquido vescicolare e penetra nell'ospite attraverso la congiuntiva e la mucosa delle prime vie respiratorie. L'incubazione è in media 14-16 giorni e dopo circa 14 giorni dal contagio, il virus raggiunge le mucose e la cute, provocando la comparsa di piccole papule rosa pruriginose che evolvono nelle tipiche lesioni vescicolose ad ondate successive. In questa fase il virus raggiunge anche i gangli sensitivi dove persiste in uno stato di latenza per tutta la vita dell'ospite. Astenia, febbre, mialgie possono talvolta precedere la comparsa dell'esantema.

L'immunità umorale indotta dall'infezione si esprime con la produzione di anticorpi virus-specifici. Nella fase acuta, le IgM sono i primi anticorpi a comparire 1-7 giorni dopo il rash, le IgG compaiono dopo circa 9-10 giorni dall'inizio del rash.

La circolazione del virus nei paesi occidentali è limitata dalla presenza di anticorpi nell'80% della popolazione adulta e dalla diffusione della vaccinazione in età infantile. Il virus, tuttavia, presenta una alta contagiosità e in età adulta può dar luogo a complicanze, le più frequenti delle quali sono: polmonite, superinfezioni batteriche, meningite o encefalite con una mortalità di circa il 35%. In Italia la sieroprevalenza negli adulti è comunque inferiore a quella di molti Paesi europei, con conseguente maggiore percentuale di donne in gravidanza suscettibili all'infezione (12-13% contro 5%).

L'incidenza della varicella in gravidanza è molto bassa (0,1-3 casi per 1000 gravidanze), ma se contratta è gravata da una elevata incidenza di complicanze materne, principalmente la polmonite.

La trasmissione al feto può variare a seconda dell'epoca gestazionale dell'infezione materna, con una bassa percentuale all'inizio della gravidanza fino a un 50% nel peripartum (sindrome da varicella congenita o varicella neonatale).

Il fattore che influenza maggiormente la probabilità di trasmissione è l'epoca gestazionale al momento dell'infezione materna:

- il rischio di trasmissione al neonato da madre infetta è alto (25-50%) in caso di infezione primaria contratta presso il termine di gravidanza
- il rischio è basso (<1%) in caso di infezione primaria contratta nella prima metà della gravidanza.

A differenza della varicella, l'herpes zoster in gravidanza non si associa a infezione fetale, anche quando la madre presenta le lesioni cutanee a livello dei dermatomeri che innervano l'utero (T10-L1).

Prevenzione su tutta la popolazione

Data la bassa sieroprevalenza negli adulti in Italia va offerta la vaccinazione alle persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario, in asili nido, in scuole dell'infanzia, nelle scuole primarie e secondarie.

Prevenzione preconcezionale

L'insorgenza di varicella in corso di gravidanza ed i possibili effetti sul nascituro possono essere prevenuti mediante la vaccinazione, in epoca preconcezionale, delle donne in età fertile che non abbiano contratto la malattia.

Se manca il ricordo della malattia o della vaccinazione oppure se il ricordo è incerto, è opportuno eseguire un test sierologico per verificare lo stato immunitario per VZV (non è prevista esenzione M00).

Se la donna risulta suscettibile deve essere inviata al Centro Vaccinale di riferimento per la vaccinazione.

È disponibile un vaccino costituito da VZV vivo attenuato, sia come vaccino monovalente (V- due dosi) che combinato con quello di morbillo, parotite, rosolia (MPRV- due dosi).

In Europa l'efficacia della vaccinazione a 10 anni di distanza dal vaccino antivariella è del 94% per una dose, del 98% per due dosi.

In caso di vaccinazione la gravidanza deve essere evitata per almeno 4 settimane dopo ciascuna dose. Non vi è evidenza che l'accidentale vaccinazione nelle 4 settimane precedenti il concepimento aumenti il rischio di malformazioni rispetto alla popolazione generale.

Prevenzione in gravidanza

Nelle donne non immuni e quindi a rischio di contrarre la malattia, va consigliato di non avere contatti con persone affette o a cui è stata sospettata la malattia.

La varicella è una malattia molto contagiosa con un rischio di trasmissione orizzontale molto alto (61%-100% dei contatti suscettibili). La contagiosità inizia 1-2 giorni prima della comparsa dell'esantema e prosegue per 5-7 giorni dopo, fino alla formazione delle croste. La trasmissione avviene, oltre che per contatto con le lesioni cutanee, anche per via aerea attraverso le secrezioni respiratorie del malato.

La trasmissione del virus attenuato presente nei vaccini è possibile anche se rara.

Per quanto riguarda il contagio da Herpes zoster, è stato evidenziato che la trasmissione orizzontale avviene con frequenza inferiore (16% dei soggetti suscettibili).

Controlli in gravidanza

Quando una donna in gravidanza ha un contatto con un soggetto con varicella o herpes zoster il medico deve innanzitutto verificare se la paziente è immune o ancora suscettibile all'infezione e se il contatto è stato significativo per acquisire l'infezione. L'anamnesi può dare importanti informazioni sullo stato immunitario della donna.

La diagnosi di varicella è posta in base al quadro clinico e/o al dosaggio quantitativo e qualitativo (IgG e IgM) delle immunoglobuline specifiche per VZV nel sangue materno.

Il test sierologico dovrebbe essere eseguito il più rapidamente possibile.

Le indagini prenatali di supporto (ecografia, amniocentesi, villocentesi) presentano alcune criticità rispetto alle quali la donna deve essere adeguatamente informata al fine di non alimentare aspettative incongrue:

- con l'amniocentesi si può ricercare il virus con la metodica PCR. L'assenza del virus nel liquido amniotico permette la diagnosi certa di assenza d'infezione fetale (elevato valore predittivo negativo), mentre la presenza del virus non necessariamente depone per infezione fetale (basso valore predittivo positivo). L'amniocentesi deve essere eventualmente eseguita dopo che le lesioni cutanee sono completamente guarite ed almeno dopo un mese dall'inizio dell'infezione materna
- la villocentesi presenta numerosi falsi positivi per cui è stata abbandonata nella pratica clinica
- l'ecografia non prima di almeno 5 settimane dall'infezione materna affinché si possano distinguere con gli ultrasuoni le anomalie fetali tenendo conto della non univoca storia naturale della sindrome fetale da varicella che dipende da diverse variabili
- l'ecografia non permette peraltro di identificare le lesioni cutanee e ha dei limiti nell'identificazione delle lesioni scheletriche e del SNC.

Sorveglianza materno-fetale

a) madre

In caso di contatto con persona contagiosa è indicata, in una persona suscettibile, la somministrazione di immunoglobuline specifiche anti VZV (VZIG) o di IgG vena che hanno un alto contenuto di IgG antiVZV specifiche, se non sono trascorse più di 72-96 ore dall'esposizione. Tale profilassi si è dimostrata efficace nel prevenire o nel ridurre la gravità della varicella nelle persone non immuni esposte all'infezione, e sembrerebbe ridurre l'infezione fetale, ma non annullare la possibilità di sindrome da varicella congenita.

Poiché la somministrazione di immunoglobuline non è sempre efficace nel prevenire l'infezione, le donne che ricevono la profilassi devono essere considerate potenzialmente contagiose per 8-28 giorni dal contatto.

In caso di donne con malattia conclamata, alla comparsa dei primi sintomi, la paziente va isolata fino all'evoluzione crostosa dell'esantema. La presa in carico può necessitare dell'approccio multidisciplinare con il coordinamento tra i diversi specialisti e il MMG.

L'aciclovir è il farmaco più usato per il trattamento della varicella. Rispetto al placebo si è dimostrato efficace nel ridurre la durata e la gravità della malattia se somministrato entro 24 ore dalla comparsa dell'esantema, anche se non diminuisce il rischio di trasmissione materno-fetale.

- L'Aciclovir viene utilizzato per via orale alla dose di 800 mg 5 volte al giorno per 5-7 giorni in qualunque epoca della gravidanza
- Il trattamento con Aciclovir per via orale è indicato anche nelle donne presso il termine di gravidanza se la varicella è esordita da non più di 24 ore
- Le donne con forme gravi di varicella o complicanze devono essere ospedalizzate e trattate con aciclovir per via endovenosa.

Il ricovero deve essere considerato anche nelle donne con condizioni di rischio per un decorso più grave della malattia (immunocompromissione, tabagismo, malattie respiratorie croniche).

Ricordare alla donna che in caso di comparsa di segni sospetti di varicella è opportuno rimanere isolati e va contattato il MMG o il ginecologo curante.
La donna non deve recarsi in Pronto Soccorso o in Ospedale Ostetrico Ginecologico in quanto può essere fonte di contagio per altre persone.

b) feto

I rischi per il feto sono diversi a seconda dell'epoca gestazionale in cui viene contratta l'infezione.

Sindrome da varicella congenita

Quando la madre contrae l'infezione tra le 20 e le 28 settimane di gravidanza il feto è a basso rischio (meno dell'1%), di sviluppare la sindrome da varicella congenita (Fetal Varicella Syndrome - FVS).

I sintomi clinici dopo la nascita sono rappresentati dall'insorgenza di lesioni cutanee, anomalie oculari, quali microftalmia, cataratta e corioretinite, microcefalia, difetti neurologici, ritardo psicomotorio, ipoplasia degli arti ed altri difetti scheletrici, atrofia muscolare. Nei neonati con FVS la mortalità è elevata, potendo arrivare al 30% nel 1° mese di vita.

Il quadro ecografico della sindrome fetale da varicella può manifestarsi attraverso: anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) quali ventricolomegalia, microcefalia, calcificazione dell'encefalo; anomalie degli occhi (microftalmia), ipoplasia degli arti ed altre anomalie dello scheletro, IUGR, polidramnios o oligoidramnios, anomalie placentari.

E'sconsigliabile effettuare l'ecografia prima che siano trascorse almeno 5 settimane dall'infezione materna. Questo periodo è necessario affinché si possano distinguere con gli ultrasuoni le eventuali alterazioni fetali, sebbene la maggior parte delle anomalie che configurano la sindrome non appaiano ecograficamente dimostrabili.

Se la madre contrae l'infezione dopo le 24 settimane è possibile una siero conversione asintomatica fetale, con possibile comparsa di herpes zoster nei primi anni di vita.

Varicella neonatale

Si osserva quando la madre acquisisce la varicella dopo le 36 settimane di gravidanza. In questo caso il 50% dei feti contrae l'infezione ed il 20-30% dei neonati presenta dopo la nascita i sintomi della varicella.

La malattia può avere un decorso più o meno grave in rapporto al tempo trascorso tra la comparsa dell'esantema nella madre ed il parto.

Quando la varicella materna compare da 20 a 7 giorni prima del parto, la varicella neonatale ha generalmente un decorso benigno e non fatale, in quanto il neonato ha ricevuto in utero anticorpi protettivi materni.

Quando l'esantema materno compare da meno di 7 giorni prima a 7 giorni dopo il parto il neonato, non provvisto degli anticorpi materni, sarà a rischio di sviluppare una forma grave di varicella con coinvolgimento non solo cutaneo ma anche polmonare, epatico e cerebrale. La mortalità in questo caso è elevata e in genere il decesso è causato da polmonite.

Se la varicella si manifesta a termine di gravidanza andrà posticipato, se possibile, il parto di almeno 7 giorni dalla comparsa del rash materno, per ridurre la gravità della varicella nel neonato.

Se la donna è stata esposta ad un caso di varicella confermato, è necessario prendere contatto con il Punto Nascita per programmare l'espletamento del parto il prima possibile.

In tutti i casi di varicella in gravidanza dovrà essere informato prima del parto il neonatologo/a del punto nascita.

La somministrazione di immunoglobuline anti varicella-zoster o di IgG vena, che hanno un alto contenuto di IgG antiVZV specifiche, ai neonati di madri con varicella peripartale non sembra ridurre il rischio di infezione, ma viene utilizzata nell'ipotesi di ridurre la gravità della malattia.

Protocollo terapeutico per il trattamento dei neonati (vedi schema 1-2).

Continuità assistenziale

Per quanto riguarda l'infezione da VZV, la letteratura raccomanda di separare la madre con varicella in atto dal neonato durante la fase contagiosa, e di alimentare con il latte materno spremuto il neonato protetto con le immunoglobuline specifiche anti-VZV.

Le puerpere vaccinate di recente potranno allattare al seno.

In caso di riscontro di suscettibilità all'infezione in donna in gravidanza è importante offrire attivamente la vaccinazione nel post partum tramite l'invio della signora al Centro Vaccinale di riferimento.

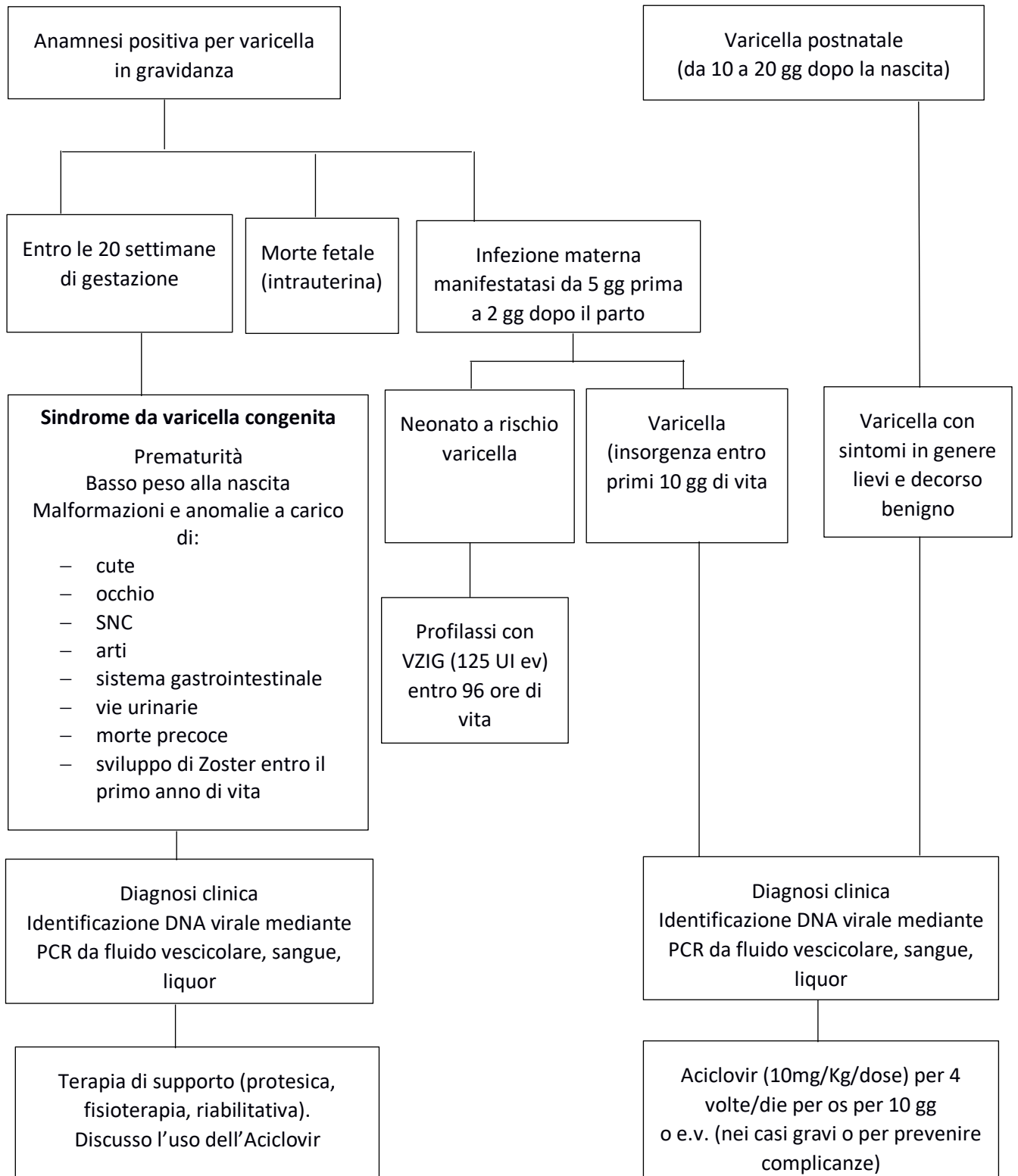
Bibliografia:

1. PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELLA VARICELLA-ZOSTER IN GRAVIDANZA. Revisione Percorso Diagnostico presentato durante il Congresso Nazionale AMCLI, Rimini, 18-21 ottobre 2015
2. Nardone A1, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, Rota MC, de Melker H, Mossong J, Slacikova M, Tischer A, Andrews N, Berbers G, Gabutti G, Gay N, Jones L, Jokinen S, Kafatos G, de Aragón MV, Schneider F, Smetana Z, Vargova B, Vranckx R, Miller E. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007 Nov 7;25(45):7866-72. Epub 2007 Aug 8.
3. Enders G1, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994 Jun 18;343(8912):1548-51.
4. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992;11:459-63.
5. Verstraelen H, Vanzieleghem B, Defoort P, Vanhaesebrouck P, Temmerman M. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in fetal varicella syndrome: correlation with pathology findings. *Prenat Diag* 2003;23:705-9.
6. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994 Mar 31;330(13):901-5.
7. Koren G1. Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1591-2.
8. Manuale di Infettivologia Neonatale. SIN. Biomedica, 2016
9. G. Freer, M. Pistello Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies *New Microbiologica*, 41, 2, 95-105, 2018, ISN 1121-7
10. RCOG(<https://www.gov.uk/government/publications/varicella-the-green-book-chapter-34>) Last updated 26 June 2019
11. A.Casorelli,A.Sgrelli,M.Silvestri.Varicella in gravidanza:i rischi materni e fetali.Cosa c'è da sapere per evitare le complicanze. *Gyneco Aogoi* Numero 1 - 2018

PROTOCOLLO TERAPEUTICO

schema 1

Flow-chart diagnostico-terapeutica varicella



Schema 2

Tipo di esposizione/manifestazioni	Presenza di esantema/lesioni		Disposizioni
	Madre	Neonato	
A. Fratello a casa con varicella attiva al momento della dimissione madre/neonato	No	No	<ol style="list-style-type: none"> Madre: se anamnesi di varicella certa dimissione immediata; se sieronegativa somministrare VZIG e dimettere Neonato: dimissione se anamnesi materna positiva per varicella o sieropositività della stessa. Se madre suscettibile somministrare VZIG e dimettere (preferibilmente in luogo protetto)
B. Madre sieronegativa per varicella esposta al virus 6-20 giorni prima del parto	No	No	<ol style="list-style-type: none"> Madre e neonato: dimissione appena possibile. Se la madre sviluppa varicella 1-2 giorni dopo il parto il neonato deve ricevere VZIG Altre madri e neonati sani ricoverati: nessun provvedimento particolare Personale sanitario: in assenza di anamnesi certa determinare lo stato anticorpale. I sieronegativi devono essere interdetti dal contatto con pazienti per 21 giorni.
C. Varicella materna antepartum (<6 gg) o postpartum (2 gg)	Si	No	<ol style="list-style-type: none"> Madre infetta: isolamento fino al termine delle manifestazioni cliniche. Eventuale trattamento con Aciclovir. Neonato: isolamento (anche dalla madre) e somministrazione di VZIG. Dimissioni se non sviluppa lesioni fino al momento della guarigione materna. Altre madri e neonati ricoverati: dimissione appena possibile. Opzionale la profilassi passiva in neonati esposti. Personale sanitario: vedi B.3.
D. Varicella materna antepartum (>6 gg)	Si/No	No	<ol style="list-style-type: none"> Madre: non necessario isolamento se non più contagiosa. Neonato: isolamento (non dalla madre). Altre madri e neonati sani ricoverati: vedi C.3.
E. Varicella congenita	No	Si	<ol style="list-style-type: none"> Madre: vedi D.1. Neonato: vedi D.2. Altre madri e neonati sani ricoverati: vedi C.3. Personale sanitario: vedi B.3.

Modificato da *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Remington & Klein 7° Edition 201*

PERTOSSE

La pertosse è un'infezione batterica acuta delle vie respiratorie, causata dalla *Bordetella pertussis*, un coccobacillo Gram negativo e aerobio obbligato.

La malattia, altamente contagiosa, trasmessa attraverso le goccioline di Flugge emesse con la tosse, gli starnuti o anche semplicemente parlando, colpisce tutti i gruppi di età, in particolare quelli infantili, rappresentando una delle cause di morte più rilevanti entro il primo anno di vita. Il periodo di incubazione di solito dura 7-10 giorni (range 1-3 settimane) e la malattia include tre stadi: stadio catarrale, stadio convulsivo (con la caratteristica tosse con "stridore") e stadio di convalescenza. Le caratteristiche cliniche sono correlate all'età di acquisizione dell'infezione, allo stato immunitario e alla precocità della terapia antibiotica.

La gravità è correlata inversamente all'età del soggetto: nei bambini molto piccoli la pertosse può inizialmente presentare manifestazioni cliniche diverse dalla tosse - come apnea e cianosi - e determinare gravi complicanze respiratorie e neurologiche oltre che compromettere l'alimentazione del piccolo paziente. Le complicanze polmonari, in assoluto le più frequenti (circa il 10% dei casi), possono essere fatali; il danno a carico del sistema nervoso centrale può essere severo con conseguente ritardo mentale, cecità temporanea o permanente, sordità o paralisi dei nervi cranici. L'encefalite è una complicanza particolarmente temuta poiché è associata a morte o sequele permanenti.

La letalità è dello 0,2 % nei Paesi sviluppati ma può raggiungere il 4% nei Paesi in via di sviluppo, ed è generalmente riconducibile ad asfissia durante il periodo parossistico, oppure, più tardivamente, a sofferenza cerebrale ipossica.

Negli immunizzati, indipendentemente dall'età del soggetto, la pertosse può avere un decorso aspecifico e meno grave, manifestandosi talvolta solo come tosse persistente, senza il caratteristico "stridore": in questi casi può non essere diagnosticata precocemente e divenire un'importante fonte di contagio, in particolare per i bambini durante il loro primo anno di vita, quando non hanno iniziato o completato il ciclo di vaccinazione primario.

La conferma diagnostica si ottiene isolando il batterio dall'aspirato nasofaringeo.

La diagnosi eziologica di pertosse richiede indagini laboratoristiche diverse in base al tempo trascorso dall'insorgenza della tosse. Nelle prime 2 settimane si basa sulla ricerca e l'isolamento della *Bordetella Pertussis* su campioni nasofaringei; fino a 4 settimane si può effettuare la ricerca molecolare mediante PCR; nei periodi successivi è indicata la ricerca sierologica di anticorpi contro la tossina pertussica.

Si distinguono 4 fasi della malattia:

1. Incubazione: ha una durata media di circa 10-14 giorni, durante la quale avviene la replicazione del batterio, la colonizzazione delle vie respiratorie e la produzione di tossine in grande quantità.
2. Fase catarrale: ha una durata media di 1-2 settimane. È il periodo di massima contagiosità, ed è caratterizzato da sintomi aspecifici e insidiosi: tosse lieve, poche linee di febbre, secrezione nasale e lacrimazione.
3. Fase parossistica: ha una durata media di 3-4 settimane, ma può durare di più in assenza di trattamento antibiotico. La tosse diventa parossistica e può provocare apnea, cianosi, vomito, emorragie sottoconguntivali e nasali. La somministrazione di antibiotici (solitamente eritromicina), in questa fase non influisce sulla sintomatologia e sul decorso, ma limita il contagio.
4. fase di convalescenza di durata variabile (anche mesi), durante la quale il paziente può ancora avere attacchi di tosse, molto meno frequenti e molto meno intensi e non è più contagioso.

La terapia antibiotica con macrolidi (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina):

- se somministrata durante il periodo di incubazione o durante la fase catarrale iniziale, può prevenire o mitigare le manifestazioni
- non cambia il decorso clinico durante la fase parossistica della malattia, pur favorendo la eliminazione del batterio dal rinofaringe e, quindi, riducendo la trasmissione.

Il Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle malattie (ECDC) evidenzia che nel 2017 sono stati segnalati oltre 42.242 casi di pertosse nei Paesi Europei, con una variabilità dei tassi che potrebbe essere spiegata dalla capacità di ciascun Paese di condurre una sensibile ed efficace identificazione dei casi. Per quanto riguarda l'Italia sono stati notificati 964 casi di pertosse, in linea con l'anno precedente (2016) ma il doppio rispetto ai 3 anni precedenti (2013-2015). I dati epidemiologici sulla pertosse non sono precisi, a causa di una notifica non ottimale da parte degli operatori sanitari.

Con l'introduzione del vaccino anti pertosse si sono ridotti i tassi di incidenza in tutte le regioni italiane. Di conseguenza mentre in epoca pre-vaccinale si ammalavano più facilmente i bambini, dopo l'introduzione del vaccino la principale fonte di infezione è diventata la popolazione dei giovani adulti, non vaccinati, o che non si sono sottoposti al richiamo.

La maggiore prevalenza di soggetti con "pertosse recente" si è riscontrata nella fascia di età 20-29 anni. Risulta di particolare interesse che all'interno dei soggetti colpiti da pertosse la quota dei >60 sia passata dal 18,6% degli anni precedenti al 38,8% ($p < 0,0001$) del periodo 2012-13. Questi dati sottolineano il rischio per il bambino nel primo anno di vita e prima del completamento del ciclo vaccinale (i neonati non avviano il ciclo di vaccinazione prima dei 2 mesi di vita). La madre, i familiari stretti, ma anche i pediatri o gli operatori sanitari che si occupano del bambino sono la fonte più comune di infezione per il neonato.

L'immunità contro la pertosse, sia naturale che acquisita mediante vaccinazione, non dura per tutta la vita. La durata dell'immunità, infatti, decade sensibilmente nel corso degli anni (circa 10 anni) e l'infezione della pertosse può ripresentarsi quando si riduce la risposta immunitaria specifica. Su questi dati si basa l'indicazione a:

- iniziare e completare il ciclo vaccinale anche in quei bambini che hanno avuto una pertosse accertata
- ripetere periodicamente la vaccinazione nella popolazione generale mediante un richiamo decennale con il vaccino trivalente Difterite- Tetano- Pertosse (dTpa)
- ripetere la vaccinazione ad ogni eventuale gestazione.

Prevenzione

L'obiettivo è quello di fare in modo che il neonato in attesa dell'inizio della immunizzazione attiva possa godere di quella passiva trasmessa dalla madre.

Alcuni studi hanno confrontato il costo-beneficio di strategie di "cocooning" (vaccinare adulti e bambini in contatto con il neonato) versus la vaccinazione della donna in gravidanza che è risultata più favorevole.

Prevenzione in gravidanza

L'immunizzazione effettuata in gravidanza, durante il terzo trimestre, stimola la produzione di anticorpi materni, che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare e successivamente attraverso l'allattamento materno. Tale pratica risulta sicura ed altamente efficace nel proteggere dalla pertosse i neonati. Considerato che la risposta anticorpale per la pertosse declina rapidamente, **le raccomandazioni prevedono la vaccinazione di tutte le donne in gravidanza, anche per gravidanze strettamente consecutive, indipendentemente dallo stato immunologico e dal livello anticorpale materno.**

La vaccinazione per pertosse viene effettuata utilizzando il vaccino dTpa (difterite-tetano-pertosse).

Il periodo migliore di somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre, idealmente intorno a 28 settimane (Raccomandazione Ministeriale), o comunque tra 27 e 36 settimane, al fine di garantire un passaggio efficiente degli anticorpi materni al feto.

La scelta di tale periodo si basa sull'evidenza che la concentrazione degli anticorpi specifici inizia ad aumentare circa 2 settimane dopo la vaccinazione materna. Così la quota di IgG specifiche che passano la placenta e che saranno presenti alla nascita dei nati a termine risulterà ottimale.

Le vaccinazioni devono diventare routine della cura prenatale.

Le raccomandazioni fornite dagli operatori sanitari sono il fattore più significativo per la decisione di vaccinarsi da parte delle donne (studi dimostrano che la *compliance* delle donne aumenta da 5 a 50 volte).

E, quindi, importante essere consapevoli e aggiornati sulle raccomandazioni correnti, e sui fattori che influenzano l'accettazione delle vaccinazioni nella donna in gravidanza: il livello di educazione, la condizione lavorativa e la parità e il pregiudizio diffuso sui limiti delle vaccinazioni in termini di sicurezza ed efficacia, di rischio per sé stesse o per il feto o per il neonato.

Le strategie di comunicazione per le donne in gravidanza dovrebbero concentrarsi sul far comprendere rischi/benefici della vaccinazione rispetto alla malattia, e di come la vaccinazione protegga il neonato. Tale informazione è un fattore determinante perché la gestante decida con consapevolezza di vaccinarsi.

L'AdG pone il tema tra gli argomenti da discutere con la donna al primo Bilancio di Salute tra le 8-13 settimane e la indicazione specifica alla vaccinazione antipertosse al BdS delle 28-32 settimane. Nel Capitolo "Per saperne di più" è sinteticamente spiegato il razionale delle vaccinazioni in gravidanza (pag 110 ADG 2019).

Controlli in gravidanza

I controlli sono esclusivamente di tipo anamnestico-clinico. In presenza di sintomi sospetti o di frequentazione di soggetto affetto va impostata terapia con un macrolide.

Continuità assistenziale

Se la donna non ha effettuato la vaccinazione in gravidanza, essa può essere somministrata in corso di allattamento materno al fine di ottenere il trasferimento di anticorpi attraverso il latte, seppur sia stato dimostrato che il passaggio anticorpale al neonato sia inferiore rispetto a quello conseguente alla vaccinazione durante la gestazione.

L'allattamento materno è vivamente consigliato non solo non essendoci alcuna controindicazione legata alla malattia materna o alla recente vaccinazione ma essendoci una protezione passiva attraverso gli anticorpi passati con il latte materno.

Fondamentale è l'inizio della vaccinazione al neonato nei tempi previsti.

Bibliografia

1. VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA proteggila per proteggerli, Documento congiunto redatto dal gruppo di lavoro SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, Rete Interaziendale Milano Materna Infantile (RIMMI), Vivere Onlus, Cittadinanzattiva. 14 Marzo 2019
2. Tozzi AE, et al. Riduzione del rischio di pertosse nel neonato mediante vaccinazione: la strategia cocoon in Italia. RIAP. 2012; Suppl 3 (2):1-14
3. Gabutti G, et al. Epidemiologia, vaccinazione e strategie di prevenzione della pertosse in Italia. RIAP. 2014
4. Gabutti G, et al. Current perspectives on epidemiology and prevention. NEJM. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015; 11 (1): 108–117
5. ECDC. Pertussis. Annual Epidemiological Report for 2017. Published in April 2019
6. Vittucci AC,, et al. . Pertussis in infants: an underestimated disease. BMC Infect Dis. 2016;16:414
7. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria and pertussis vaccination ACOG Committee opinion 2017
8. Paul E. Kilgore and Al Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention Clinical Microbiology Reviews July 2016 Volume 29 Number 3
9. Delma J. Nieces and Ulrich Heininger .Bordetella pertussis. Microbiolspec June 2016 vol. 4 no. 3 Published: 3 June 2016

VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE

L'influenza è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme di diversa gravità e che, in alcuni casi, può comportare il ricovero in ospedale e anche la morte. Le complicanze gravi includono polmonite virale, polmonite batterica secondaria e peggioramento delle condizioni mediche sottostanti.

Il primo isolamento di virus influenzale nell'uomo risale al 1933 in Inghilterra (ma in precedenza erano stati isolati virus influenzali sia da polli che da suini). Da allora, ne sono stati identificati quattro tipi differenti, della famiglia Orthomixoviridae: il virus tipo A e il virus tipo B, responsabili della sintomatologia influenzale classica; il tipo C, di scarsa rilevanza clinica (generalmente asintomatico); il tipo D, la cui possibilità di infettare l'uomo non è ancora chiara.

Alla base della epidemiologia dell'influenza vi è la marcata tendenza di tutti i virus influenzali a variare, cioè ad acquisire cambiamenti nelle proteine di superficie che permettono loro di aggirare la barriera costituita dalla immunità presente nella popolazione che in passato ha subito l'infezione influenzale.

Dal 2014 nella sorveglianza nazionale InluNet, è stata adottata la definizione clinica europea dell'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008) di **Ili** (Influenza like illness) o sindrome simil-influenzale, utilizzata quindi in tutta Europa e che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

In particolare la definizione di Ili include qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i seguenti sintomi generali:

- febbre o febbre di basso grado
- malessere/spossatezza
- mal di testa
- dolori muscolari

e, almeno uno tra i seguenti sintomi respiratori:

- tosse
- mal di gola
- respiro affannoso.

Per la sorveglianza delle forme gravi e complicate da influenza confermata vengono utilizzate le definizioni di Sari (Severe Acute Respiratory Infection) e di Ards (sindromi da distress respiratorio acuto) per pazienti ospedalizzati di qualsiasi età.

Le donne in gravidanza hanno maggiori probabilità di complicanze in seguito all'influenza, rispetto alle donne in età riproduttiva non in gravidanza.

Questo è in parte dovuto al cambiamento del sistema immunitario, cardiaco e polmonare.

Ricordiamo che:

- la vaccinazione in donne in gravidanza si è dimostrata efficace nel ridurre del 50% il rischio di insufficienza respiratoria acuta e del 40% il ricovero ospedaliero
- il vaccino anti-influenzale, attraverso il passaggio transplacentare delle IgG prodotte dalla madre, protegge il neonato alla nascita
- la vaccinazione è sicura in gravidanza, è stata utilizzata su milioni di donne con buon profilo di sicurezza
- la vaccinazione può essere eseguita anche nel post partum in donne che allattano
- la vaccinazione può essere eseguita in qualsiasi trimestre di gravidanza (CDC).

Strategie in gravidanza

Alcuni gruppi di popolazione sono più a rischio di morbilità e mortalità da influenza. La gravidanza viene considerata una di queste condizioni. L'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione materna, prematurità, parto cesareo, distress fetale, basso peso del nascituro e interruzione di gravidanza. Anche nei neonati al di sotto dei 6 mesi di vita, per cui non esiste ancora un vaccino, l'influenza aumenta il rischio di malattia severa e di complicanze.

Secondo l'attuale posizione dell'Oms, tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere vaccinate durante la stagione influenzale.

Non sono stati dimostrati danni al feto provocati dal vaccino inattivato effettuato a donne in gravidanza; i pochi studi pubblicati non riportano né effetti collaterali significativi per le donne o per i neonati, né rischi per la vaccinazione durante il primo trimestre.

Un trial clinico randomizzato sull'efficacia della vaccinazione influenzale in donne nel terzo trimestre di gravidanza ha messo in evidenza una significativa protezione delle madri da malattie respiratorie febbrili e una protezione indiretta per i neonati nei confronti delle malattie respiratorie febbrili direttamente collegate al virus dell'influenza o osservate.

È stata dimostrata una riduzione del parto pretermine e del basso peso alla nascita dei neonati di gestanti che nel corso del secondo o terzo trimestre di gravidanza avevano effettuato la vaccinazione anti-influenzale. Inoltre si è osservata una riduzione significativa di malattia nei mesi successivi alla nascita e una riduzione di infezioni delle alte vie respiratorie e di otiti medie nei bambini al di sotto dei 12 mesi di vita.

La Circolare "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2019-2020" pubblicata dal Ministero della Salute il 17 luglio 2019, raccomanda la vaccinazione antinfluenzale per tutte le donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza.

Le controindicazioni al vaccino sono uguali a quelle per la popolazione generale: allergia severa alle proteine delle uova o a componenti del vaccino.

Continuità assistenziale

La vaccinazione è raccomandata per ogni gravidanza, anche nella stessa donna, durante il periodo influenzale.

Bibliografia

1. ISS
<https://www.epicentro.iss.it/influenza/>
Vaccinazione antinfluenzale in gravidanza: l'evidenza attuale (traduzione e adattamento a cura della redazione di EpiCentro revisione a cura di Caterina Rizzo - Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps – Iss)
2. CDC
<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/flu-vaccine-pregnancy.html>
https://www.cdc.gov/flu/highrisk/qa_vacpregnant.html *Flu Vaccine Safety and Pregnancy*
3. AOGOI/SIGO
<https://www.aogoi.it/notiziario/vaccino-influenzale-in-gravidanza- protegge- anche- il- neonato/> *Vaccino influenzale. In gravidanza protegge anche il neonato.*
4. VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA - *Proteggila per proteggerli.* Documento congiunto redatto dal gruppo di lavoro SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, Rete Interaziendale Milano Materna Infantile (RIMMI), Vivere Onlus, Cittadinanzattiva

COVID-19

I dati scientifici relativi all'infezione da SARS-CoV-2² sono in continua evoluzione per l'andamento dell'epidemia e per le acquisizioni cliniche e laboratoristiche che vedono impegnati tutti i paesi del mondo nella definizione di questa nuova malattia. Alla luce della pandemia e dei contributi internazionali alla sua conoscenza, le indicazioni operative subiscono frequenti variazioni, pertanto, quanto qui espresso deve essere progressivamente confrontato con gli aggiornamenti della letteratura, con le indicazioni dell'ISS e con le disposizioni dei Comitati tecnico-scientifici dedicati.

Il virus SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di Coronavirus. Si tratta di virus RNA, largamente diffusi tra gli esseri umani, i mammiferi, gli uccelli e i pipistrelli; possono provocare infezioni delle vie respiratorie, del sistema gastro-intestinale e del sistema nervoso. Questo nuovo ceppo presenta il 79% di identità nucleotidica in comune con SARS-Cov e il 50% con MERS-CoV.

I Coronavirus risultano patogeni sia per gli esseri umani che per gli animali. Alla fine del 2019 un nuovo Coronavirus è stato identificato come causa di un cluster di polmoniti a Wuhan, una città nella provincia di Hubei in Cina. Esso si è rapidamente diffuso generando una epidemia in Cina e di seguito una pandemia globale. A febbraio 2020 l'OMS designò la malattia **Covid-19** da **Coronavirus Disease 2019**.

La maggior parte delle persone (80%) che sono state infettate da SARS-CoV-2 non hanno presentato che sintomi leggeri (rinite) o una modesta sindrome influenzale con tosse, febbre e dispnea. Sintomi più gravi sono stati descritti nel 16-32% dei casi come polmonite o distress respiratorio acuto in particolare nelle persone anziane, in pazienti con comorbidità (diabete, cancro, malattia respiratoria cronica), in pazienti immunodepressi.

Fisiopatologia della COVID-19

L'agenzia europea per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC 2020) definisce come **caso di COVID-19** una persona con conferma laboratoristica di positività per SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e sintomi clinici.

La trasmissione del virus avviene da individuo infetto a sano: SARS-CoV-2 è facilmente trasmissibile sia da soggetti sintomatici che asintomatici; la diffusione interpersonale che può avvenire attraverso tosse, saliva, con emissione di "droplets" del diametro di 5- 10 micron, oppure attraverso le feci, è facilitata dagli ambienti chiusi e densamente popolati, ed è amplificata da eventi cosiddetti "superdiffusori" dove una sorgente di infezione sembra responsabile di un gran numero di infezioni secondarie (ad Hong Hong hanno messo in evidenza su 1038 casi, tra gennaio e aprile 2020, che il 19% dei casi fu responsabile dell'80% dei casi secondari con grandi clusters originatisi nei bar, nelle cerimonie religiose, nei matrimoni o altre feste).

Il picco di contagiosità sembra essere alla comparsa o appena prima della comparsa dei sintomi.

L'alta contagiosità è sintetizzata da R0 di circa 2,5-3,0 (R0 indica il numero medio di infezioni che un infetto può generare lungo il suo periodo di contagiosità in una popolazione vergine).

Fuori dal corpo umano il virus è più stabile in condizioni di basse temperature e di scarsa umidità, mentre temperature più alte e maggiore umidità abbreviano la sua vita media. È stato peraltro dimostrato che può essere rinvenuto in aria su goccioline di aerosol fino a tre ore dall'emissione, fino a 24 ore su cartone e fino a due-tre giorni sulla plastica e sull'acciaio inossidabile.

² Con SARS-CoV-2 si intende l'agente eziologico virale responsabile di possibile SARS, chiamato anche nuovo coronavirus nCoV-2019 di Wuhan.

Il termine SARS sta per sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2, acronimo dall'inglese Severe Acute Respiratory Syndrome.

Per COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) si intende la malattia da SARS-CoV-2 identificata a fine 2019 nella Regione di Wuhan in Cina.

Il periodo di incubazione medio per lo sviluppo della malattia è di 5 giorni anche se è stata descritta la comparsa della sintomatologia (febbre, tosse, malessere) anche fino a 14 giorni dopo il contatto.

Il SARS-CoV-2 entra nelle cellule ospiti suscettibili attraverso la proteina Angiotensin Converting Enzyme (ACE)2 che è il recettore cellulare. ACE2 è abbondantemente presente nell'epitelio alveolare di tipo II del tratto respiratorio inferiore ma è presente anche nel tratto superiore, faringe e tratto gastrointestinale, specialmente nel piccolo intestino.

Il virus raggiunge le membrane mucose attraverso le goccioline "espiratorie" o attraverso le dita che abbiano toccato superfici di oggetti contaminati. Può esistere un meccanismo di infezione indipendente dalla presenza di ACE2 attraverso la dipeptidyl peptidase 4(DPP4) e/o il glucoseregulated protein 78(GPR78) presenti in varie cellule compresi i linfociti. Tale meccanismo induce una transitoria immunodeficienza; i dettagli di questo processo non sono ancora conosciuti.

Non è frequentemente osservata viremia, ma non si può escludere la diffusione ematica di SARS-CoV-2 nei diversi organi.

Dati epidemiologici relativi a donne in gravidanza

I dati della letteratura relativi all'infezione da SARS-CoV-2 riportano un rischio assoluto molto basso di gravi esiti materni e perinatali e la maggior parte delle donne SARS-CoV-2 positive manifesta sintomi lievi-moderati. Studi preliminari suggerivano che la donna in gravidanza affetta da COVID-19 potesse avere un aumentato rischio di malattia grave se paragonata con donne fuori dalla gravidanza (36% versus 28%).

In un campione di approssimativamente 400.000 donne di età compresa tra 15-44 anni con COVID-19 sintomatico, il ricovero in Terapia Intensiva, la ventilazione invasiva, l'ossigenazione extracorporea e la morte si sono verificate più frequentemente in donne in gravidanza che in donne al di fuori della gravidanza.

Esiti negativi della gravidanza come nascita pretermine e interruzione della gestazione sono stati riportati.

Questi riscontri possono essere messi in relazione con i cambiamenti fisiologici propri della gravidanza che comprendono l'aumento della frequenza cardiaca e del consumo di ossigeno, la diminuita capacità polmonare, lo scostamento dalla immunità cellulo-mediata e l'aumentato rischio di malattia tromboembolica.

Lo screening universale nasofaringeo delle partorienti condotto a New York ha evidenziato una positività per SARS-CoV-2 del 15.4%: solo l'1.9% risultava sintomatico e positivo, mentre il 13.5% risultava positivo, ma asintomatico.

Il progetto sull'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza, al parto e in puerperio, coordinato dall'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'ISS (la rete di sorveglianza che dal 2013 raccoglie dati sulla mortalità materna e conduce studi di popolazione sulla grave morbosità materna) ha rilevato durante la prima ondata della pandemia 875 gravidanze di donne positive al SARS-CoV-2 e non è stata segnalata alcuna morte materna.

Le caratteristiche e gli esiti clinici delle 667 donne con infezione da SARS-CoV-2 che hanno partorito sono simili a quelli descritti per la popolazione generale. La maggior parte delle donne ha sviluppato una malattia da lieve a moderata e solo il 2% della coorte è stato ricoverato in terapia intensiva. Complessivamente il 18,6% delle donne ha sviluppato una polmonite interstiziale da COVID-19. Lo studio ItOSS ha inoltre evidenziato che, durante la prima ondata pandemica, le donne con pregresse co-morbidità (es. ipertensione), quelle obese e le donne di cittadinanza non italiana hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare una polmonite da COVID-19. La percentuale di parti pretermine ha riguardato il 13% delle gravidanze, quasi il doppio del tasso nazionale, ma il 71% di questi casi è ascrivibile alla decisione di anticipare il parto e non alla sua insorgenza spontanea.

Prevenzione

Le donne in gravidanza, se è presente una trasmissione nella comunità, devono attenersi alle stesse raccomandazioni della popolazione generale per evitare l'esposizione al virus (distanziamento fisico, uso di mascherina quando si è vicino a persona non convivente, frequenti lavaggi e igienizzazione delle mani, disinfezioni frequenti delle superfici toccate, vanno evitati gli spazi chiusi e gli assembramenti all'aperto e in particolare dovrebbero evitare i contatti stretti con individui malati). Le donne venute in contatto con casi di COVID-19 confermati o sospettati devono essere monitorate per il rischio infettivo come la popolazione generale.

La scelta di vaccinare la donna in gravidanza o in allattamento, in assenza di dati di sicurezza ed efficacia dei vaccini Covid -19 per queste popolazioni è oggetto di dibattito a livello nazionale e internazionale. Le indicazioni dei diversi Paesi prevedono l'offerta vaccinale, subordinata ad una valutazione individuale del profilo rischio/beneficio.

Per quanto riguarda l'Italia, le indicazioni ad Interim dell'ISS del 5/2/2021 riportano quanto segue:

- le donne in gravidanza e allattamento non sono state incluse nei trial di valutazione dei vaccini Pfizer-BioNtech mRNA (Comirnaty), Moderna e AstraZeneca per cui non si dispone di dati di sicurezza ed efficacia relativi a queste persone
- gli studi condotti finora non hanno evidenziato né suggerito meccanismi biologici che possano associare i vaccini a mRNA ad effetti avversi in gravidanza e le evidenze di laboratorio su animali suggeriscono l'assenza di rischio da vaccinazione
- al momento le donne in gravidanza e allattamento non sono un target prioritario dell'offerta di vaccinazione contro il COVID-19 che, ad oggi, non è raccomandata di routine per queste persone
- dai dati dello studio ItOSS - relativi alla prima ondata pandemica in Italia - emerge che le donne in gravidanza presentano un rischio basso di gravi esiti materni e perinatali e che le comorbidity pregresse (ipertensione, obesità) e la cittadinanza non italiana sono significativamente associate a un maggior rischio di complicanze gravi da COVID-19
- la vaccinazione dovrebbe essere presa in considerazione per le donne in gravidanza che sono ad alto rischio di complicazioni gravi da COVID19. Le donne in queste condizioni devono valutare, con i sanitari che le assistono, i potenziali benefici e rischi e la scelta deve essere fatta caso per caso
- se una donna vaccinata scopre di essere in gravidanza subito dopo la vaccinazione, non c'è evidenza in favore dell'interruzione della gravidanza
- se una donna scopre di essere in gravidanza tra la prima e la seconda dose del vaccino può rimandare la seconda dose dopo la conclusione della gravidanza, eccezion fatta per le donne ad alto rischio
- le donne che allattano possono essere incluse nell'offerta vaccinale senza necessità di interrompere l'allattamento.

Prevenzione preconcezionale

Scelte riproduttive: la pandemia COVID-19 ha fatto emergere dubbi circa l'opportunità di considerare il posticipo di una gravidanza a causa dei potenziali rischi per la salute della madre e del neonato. Sulla base delle informazioni attuali (vedi ['Maternal course'](#) above and ['Pregnancy and newborn outcome'](#) above and ['Frequency of congenital infection'](#) above), le decisioni riproduttive (es. pianificazione della gravidanza, interruzione della gravidanza) non dovrebbero essere basate prioritariamente sugli aspetti della salute correlati al Covid-19. I rischi per la gravidanza associati con il virus non sono stati stabiliti con sicurezza, limitate evidenze suggeriscono che i rischi in gravidanza non siano alti né sostanzialmente superiori ai rischi

associati ad altre condizioni o esposizioni che sono più comuni tra le donne in gravidanza e che i rischi virus correlati possono essere ragionevolmente minimizzati o mitigati con le misure preventive standard.

Prevenzione in gravidanza

Per minimizzare il rischio di acquisire COVID-19 la donna in gravidanza dovrebbe limitare i contatti interpersonali non-necessari con individui che possono essere stati esposti o sono infetti, includendo possibilmente i conviventi. Quando esce di casa o incontra altre persone deve mettere la mascherina e mantenere la distanza fisica, evitare persone prive di mascherina ed effettuare lavaggi frequenti delle mani. In più dovrebbe prendere tutte le precauzioni per salvaguardare il suo stato di salute, compresa la vaccinazione anti influenzale e i controlli previsti dal percorso nascita. Gli operatori che prendono in carico la donna in gravidanza devono essere al corrente delle linee guida comprese quelle specifiche per la gravidanza.

Le donne in gravidanza con bambini in casa dovrebbero prendere adeguate precauzioni dal momento che il Covid-19 in bambini sotto i 10 anni di età è spesso lieve e può essere asintomatico, anche se sono stati segnalati casi gravi. Data la possibilità di trasmissione di SARS-CoV-2 da individui asintomatici (o presintomatici nel periodo di incubazione) il [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\)](#) raccomanda di limitare il tempo-gioco con i bambini esterni e consiglia i genitori di prendere misure di protezione per i loro bambini quando essi giocano con altre famiglie (es. connetterli virtualmente se possibile, giochi all'aperto, uso di mascherine).

Diagnosi di COVID-19

Quattro sono i metodi correntemente usati per la diagnosi di COVID-19:

- Ricerca del RNA virale (tampone molecolare)
- Ricerca di anticorpi specifici nel sangue
- Ricerca di opacità smerigliate nei polmoni con TAC polmonare
- Ricerca degli antigeni virali (test rapido)

L'approccio alla diagnosi è uguale a quello per la popolazione generale.

Tutte le donne in gravidanza devono essere monitorate rispetto allo sviluppo di segni e sintomi di COVID-19 come la popolazione generale, in particolare se ci sono stati contatti stretti con un caso confermato o con persona sotto indagine per COVID-19.

Più di 2/3 delle donne in gravidanza positive per SARS-CoV 2 sono asintomatiche. Il PregCOV-19 systematic review che ha incluso (fino a novembre 2020) più di 64.000 donne in gravidanza nel mondo, con infezione da SARS-CoV-2 sospetta o confermata, ha rilevato una percentuale di donne asintomatiche pari al 74%. In questa revisione i sintomi più comuni erano la tosse (41%) e la febbre (40%). Sintomi meno frequenti erano la dispnea (21%), le mialgie (19%), la perdita del gusto e dell'olfatto (14%) e la diarrea (8%).

Controlli in gravidanza

È importante favorire la consegna dell'Agenda di Gravidanza (AdG) a tutte le donne che ne fanno richiesta: si sottolinea l'importanza, acuita dalla pandemia, che tutte le donne in gravidanza possano usufruire delle prescrizioni dei controlli laboratoristici e strumentali attraverso le impegnative inserite nell'AdG senza dover ricorrere al MMG.

Il Percorso Nascita va garantito a tutte le donne, anche nei periodi di emergenza, secondo le prescrizioni dell'AdG nelle settimane di epoca gestazionale previste, con l'obbligo di adottare tutte le disposizioni di sicurezza. L'operatore che segue la gravidanza deve comunque favorire la possibilità di posticipare i controlli differibili al fine di ridurre al minimo i contatti, dandone evidenza documentale nell'AdG. Considerato che la contagiosità di SARS-CoV2 è elevata, gli ospedali in particolare, ma anche gli ambulatori territoriali, possono essere un nodo importante nella diffusione dell'infezione, di conseguenza va implementata ogni azione per contenere al minimo l'accesso e la permanenza in questi luoghi di assistenza e cura per ridurre il rischio di

contagio per la popolazione, le professioniste e i professionisti, avvalendosi anche delle “Indicazioni Nazionali per l’erogazione di prestazioni in Telemedicina” del Ministero della Salute.

L’ISS suggerisce che la donna possa essere accompagnata da una persona asintomatica di sua scelta sia durante le visite in gravidanza sia durante il travaglio, il parto e la degenza ospedaliera. Analogamente il RCOG ha recentemente modificato le linee guida affermando che le donne in gravidanza in Gran Bretagna potranno avere accanto una persona di loro fiducia “in tutti gli stadi del Percorso Nascita” potendo quindi essere presenti a tutti gli appuntamenti; ovviamente la persona che accompagna non dovrà avere alcun sintomo di Covid-19. Tali suggerimenti devono essere valutati in base al contesto e all’organizzazione dei singoli servizi. Particolare attenzione deve essere rivolta alle gestanti in situazione di potenziale vulnerabilità, ad esempio, le gestanti straniere con difficoltà linguistica.

Accanto alla clinica e all’epidemiologia vanno tenute in debito conto le indicazioni organizzative/operative: “Indicazioni per la gestione delle donne in gravidanza con Covid-19 sospetta o documentata” (Nota dell’Unità di Crisi regionale del 6/04/2020) e “Indicazioni per le attività consultoriali - fase 2 Covid-19 (Nota prot. 18976 del 10/06/2020).

Sorveglianza materno-fetale:

a) Madre

Il profilo assistenziale è sostanzialmente lo stesso di quello per la gravidanza fisiologica sia per quanto riguarda i controlli che per la tempistica.

Attenzione deve essere posta alla presenza di comorbidità per le quali va attivata la presa in carico presso ambulatori specialistici.

In particolare, le donne obese sono da considerare a più alto rischio generale ma anche specifico: l’obesità non comporta esclusivamente un eccesso di peso: è una forma di infiammazione cronica che può facilitare l’aggressività di questo virus e che in gravidanza si associa con alta frequenza a diabete e ipertensione.

Tutte le donne, anche quelle positive al virus SARS-CoV-2, devono essere messe in grado di partecipare alle scelte relative alla propria assistenza, in linea con i principi del consenso informato.

Le donne in gravidanza con patologia da COVID-19 lieve, sospetta o confermata, dovrebbero essere seguite a domicilio in coordinamento con i servizi della ASL. E’ importante che il professionista che segue la gravidanza conosca l’approccio terapeutico al domicilio della donna affetta da COVID-19. Tale gestione prevede:

- il rilievo dei parametri che permettono di valutare la gravità della malattia (frequenza cardiaca e respiratoria, saturimetria, temperatura corporea) oltre alla segnalazione di sintomi soggettivi come la tosse e la dispnea
- la valutazione del rischio trombotico individuale, in quanto sia la gravidanza sia la malattia da COVID-19 aumentano sinergicamente tale rischio. La profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare può essere iniziata a domicilio in presenza dei fattori di rischio e va proseguita fino alla risoluzione della patologia
- una corretta idratazione e l’indicazione a praticare una moderata attività fisica
- l’impostazione di una terapia antibiotica in caso di persistenza di ipertermia e/o di ipotesi diagnostiche alternative
- per le donne che necessitano di terapia steroidea quale cortisonico di scelta il Prednisolone o Prednisolone per os oppure Idrocortisone e.v.. Se invece è indicata anche la profilassi steroidea per la prevenzione del distress neonatale in caso di parto pretermine si usa il Desametasone che supera la barriera placentare

L’accesso in ospedale è riservato ai casi in rapido peggioramento delle condizioni cliniche ed in particolare sono considerati fattori di rischio per la necessità di ricovero in ospedale con malattia CoVI-19 un BMI

superiore a 30, il diabete, l'ipertensione cronica e l'età superiore a 35 anni. È sempre opportuno accedere ai punti nascita COVID identificati in ogni Regione.

b) feto

La trasmissione verticale del virus SARS-CoV-2 è possibile. Nonostante le evidenze siano ancora scarse, ad oggi viene comunque considerato un evento raro.

La viremia in pazienti con COVID-19 risulta bassa (1% in uno studio) e transitoria, suggerendo che la disseminazione a livello placentare e la trasmissione verticale dovrebbe essere non comune. L'entrata nelle cellule di SARS-CoV-2 dipende dalla presenza del recettore dell'enzima ACE2 e della serina-proteasi TMPRSS2, che hanno una espressione minima nella placenta. Questo può giustificare la infrequente comparsa di infezione placentare da SARS-CoV-2 e la infrequente trasmissione fetale.

Nella seconda fase della gravidanza si assiste ad un aumento dei livelli di ACE2 in forma solubile, con un'azione verosimilmente protettiva nei confronti del feto.

La frequenza di aborto spontaneo non sembra essere aumentata ma i dati di infezioni nel primo e secondo trimestre sono limitati.

Non c'è al momento evidenza di effetti teratogeni sul feto.

Nonostante non siano ad oggi disponibili evidenze di associazione causale tra COVID-19 ed iposviluppo fetale, tale rischio viene considerato un evento possibile; pertanto l'ISS raccomanda di eseguire una ecografia di controllo 14 giorni dopo la risoluzione della malattia acuta diagnosticata in gravidanza.

Alcuni casi di infezione del neonato sono stati riportati in situazioni di infezione materna del terzo trimestre entro 14 giorni dal parto, approssimativamente il 2% delle infezioni materne.

PARTO

L'OMS, il CDC, il RCOG evidenziano che la positività da SARS-CoV-2 non costituisce di per sé un'indicazione al TC di elezione, rimanendo valide le indicazioni correnti all'espletamento del parto per via vaginale o chirurgica.

L'ISS conferma che la modalità del parto non deve essere influenzata dal Covid-19 a meno che le condizioni respiratorie della donna richiedano di espletare il parto con urgenza. L'ISS raccomanda:

- il clampaggio tardivo del moncone (almeno 1 minuto)
- il contatto pelle-pelle
- il rooming-in
- l'avvio dell'allattamento entro un'ora dalla nascita.

L'ISS riporta un tasso di tagli cesarei pari al 33,7%, in linea con il tasso nazionale pre Covid.

Le gravidanze delle donne con infezione da SARS-CoV-2 sembrano essere associate a una maggiore frequenza di parto pretermine. Occorre distinguere il parto pretermine a insorgenza spontanea da quello ascrivibile a cause iatrogene come l'induzione del travaglio di parto o il taglio cesareo praticati in caso di insufficienza respiratoria materna.

La febbre e l'ipossemia possono aumentare il rischio di travaglio pretermine, rottura prematura delle membrane e anomalie della frequenza cardiaca fetale, analogamente a quanto si verifica anche in donne con altre gravi sindromi respiratorie.

Alla luce delle evidenze disponibili, la trasmissione del virus da madre a neonato sembra possibile ma molto rara e non influenzata dalla modalità del parto, dall'allattamento o dal rooming-in.

Continuità assistenziale

L'American Academy of Pediatrics e il CDC raccomandano di testare tutti i bambini nati da madri con COVID-19 sospetto o confermato.

Non è ben stabilito quando, dopo la nascita, effettuare nel neonato il tampone per COVID-19. Solitamente si tratta di un tampone singolo nasofaringeo, a circa 24 h di vita e poi eventualmente ripetuto a 48 h.

L'attuale esperienza dei Centri di Neonatologia Italiani conferma che solo una percentuale molto ridotta di nati da madre COVID-19 positiva diventa COVID-19 positiva. Sono stati anche documentati singoli casi di neonati COVID-19 positivi fin dai primi 2-3 giorni di vita, ma sono verosimilmente attribuibili più a inefficacia delle norme di controllo della trasmissione da madre a bambino dell'infezione nelle prime ore di vita più che ad un'infezione verticale. Sono invece i neonati che si infettano a casa nel corso del primo mese di vita, per il contatto con un familiare SARS-CoV-2 positivo a rappresentare la quota più rilevante di neonati infetti; questi sono ospedalizzati in quanto sintomatici, ma anche questi piccoli pazienti raramente hanno sintomi gravi.

Sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili e del potenziale protettivo del latte materno, l'ISS ritiene che, nel caso di donna con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affetta da COVID-19, in condizioni cliniche che lo consentano e nel rispetto del suo desiderio, l'allattamento vada avviato e/o mantenuto direttamente al seno o mediante la spremitura manuale o meccanica del seno. Vanno naturalmente adottate procedure per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione come l'igiene delle mani e l'uso della mascherina durante la poppata.

Al momento, il rischio connesso all'allattamento è legato soprattutto al contatto ravvicinato con la madre, attraverso le goccioline del respiro (droplets). I pochi casi di infezione COVID-19 nei bambini avvenuta per trasmissione orizzontale hanno avuto una manifestazione clinica assente o moderata.

In analogia a quanto documentato per l'infezione da SARS, è possibile che anche gli anticorpi specifici contro il SARS-CoV-2 possano entro pochi giorni dall'inizio della malattia passare dalla madre con COVID-19 al lattante attraverso il latte materno, auspicabilmente modulando l'espressione clinica dell'infezione infantile.

Si raccomanda in ogni caso alle donne positive al SARS-CoV2 il lavaggio frequente delle mani, l'utilizzo della mascherina durante la poppata o durante ogni contatto con il neonato.

Le madri COVID-19 positive e i bambini dovrebbero essere messi nelle condizioni di rimanere insieme, praticare il contatto pelle-a-pelle e il *rooming-in* giorno e notte, soprattutto dopo il parto e durante l'avvio dell'allattamento, tranne in caso di condizioni cliniche materne o neonatali gravi. Ove sia necessaria la separazione tra madre e neonato per condizioni materne è opportuno mantenere la lattazione tramite spremitura manuale o meccanica, adottando sempre le misure igieniche raccomandate per la prevenzione della trasmissione del SARS-CoV2 (lavaggio delle mani prima della spremitura manuale o contatto con tiralatte).

Le donne nel periodo perinatale, che va dal concepimento ai 18 mesi di vita del bambino, costituiscono una popolazione particolarmente vulnerabile alle conseguenze psicologiche della pandemia. Nel presente scenario emergenziale risulta pertanto cruciale identificare precocemente e supportare le donne a rischio di ansia e depressione perinatale. Rimodulare i programmi già attivi nei Centri ospedalieri, nei Consultori e negli altri servizi che si occupano della donna in gravidanza nell'emergenza COVID-19, garantendo un trattamento efficace anche in presenza di misure di distanziamento sociale, per sostenere le donne in una fase di maggiore vulnerabilità psicologica e per ridurre il possibile impatto sullo sviluppo cognitivo, sociale ed emotivo del bambino.

Una volta rientrato a casa il neonato, assieme alla madre SARS-CoV-2 positiva, resterà in isolamento per un periodo minimo di 14 giorni, comunque condizionato dall'esito dei tamponi di controllo attenendosi alle misure igieniche raccomandate per persone Covid positive.

Bibliografia

1. ISS

<https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)

Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni “*Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV2 nelle attività sanitarie sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19)*” nell’attuale scenario emergenziale SARS-COV-2 versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID -19 n. 2/2020 Rev.2

Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)

Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Corsi E, Preziosi J, Sampaolo L, Pizzi E, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Chapin EM, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021).

Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19, Aggiornamento nazionale: 11 novembre 2020*

Indicazioni ad interim su “*Vaccinazione contro il Covid-19 in gravidanza e allattamento - 09/01/2021*”

2. SIN:

<https://www.sin-neonatologia.it/area-stampa/sin-informa/>

n.78 – marzo 2020- *Numero speciale Covid*

Numero speciale Settimana Mondiale Allattamento 2020

<https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/05/SIN.COVID19-10-maggio.V3-Indicazioni-1.pdf>

SIN: *ALLATTAMENTO e GESTIONE del NEONATO in CORSO di PANDEMIA da SARS-COV-2 Indicazioni ad interim. Versione maggio 2020*

3. World Health Organization:

<https://www.who.int/publications> *Detail/clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus --(infection is suspected)*

4. Centers for Disease Control and Prevention:

<https://www.cdc.gov/>

Morbidity and Mortality WEEKLY Report (MMWR)

<https://www.cdc.gov/mmwr>

5. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. *Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy* — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635–1640.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2external icon>

6. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. *Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status* — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly* / November 6, 2020 / Vol. 69 / No. 44

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>

7. RCOG:

<https://www.rcog.org.uk/> *Coronavirus pregnancy*

8. S. Hayakawa et al. *Covid-19 Pandemic and pregnancy 2020*

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research vol 46 ottobre 2020 pag1958-1966

First published: 10 August 2020

<https://doi.org/10.1111/jog.14384>

9. V. Peyronnet et al. *Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes : état des connaissances et proposition de prise en charge par CNGOF SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Information and proposal of management care.* CNGOF/ Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 48 (2020) 436–443
10. Linee Guida «Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina» Ministero della Salute
11. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. : Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320