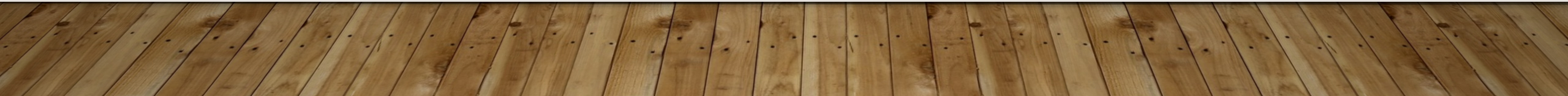


MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA

PROF. P GRECO



INFEZIONI PRENATALI

INFEZIONI ACQUISITE DALLA MADRE E DAL FETO IN QUALUNQUE PERIODO PRIMA DELLA NASCITA , SI DIFFERENZIANO IN :

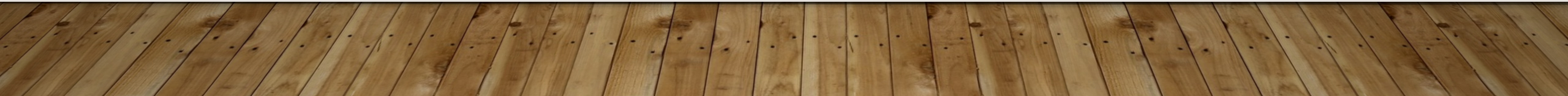
- **TRANSPLACENTARI** , EMATOGENE GIUNGONO AL FETO ATTRAVERSO LA PLACENTA
- **ASCENDENTI**: RAGGIUNGONO IL FETO DALLA VAGINA PER ROTTURA O NON DELLE MEMBRANE FETALI
- **CONNATALI** ; ACQUISITE DURANTE IL PARTO
- **POSTNATALI**: ACQUISITE NEL PRIMO MESE DI VITA

MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA TENERE PRESENTE :

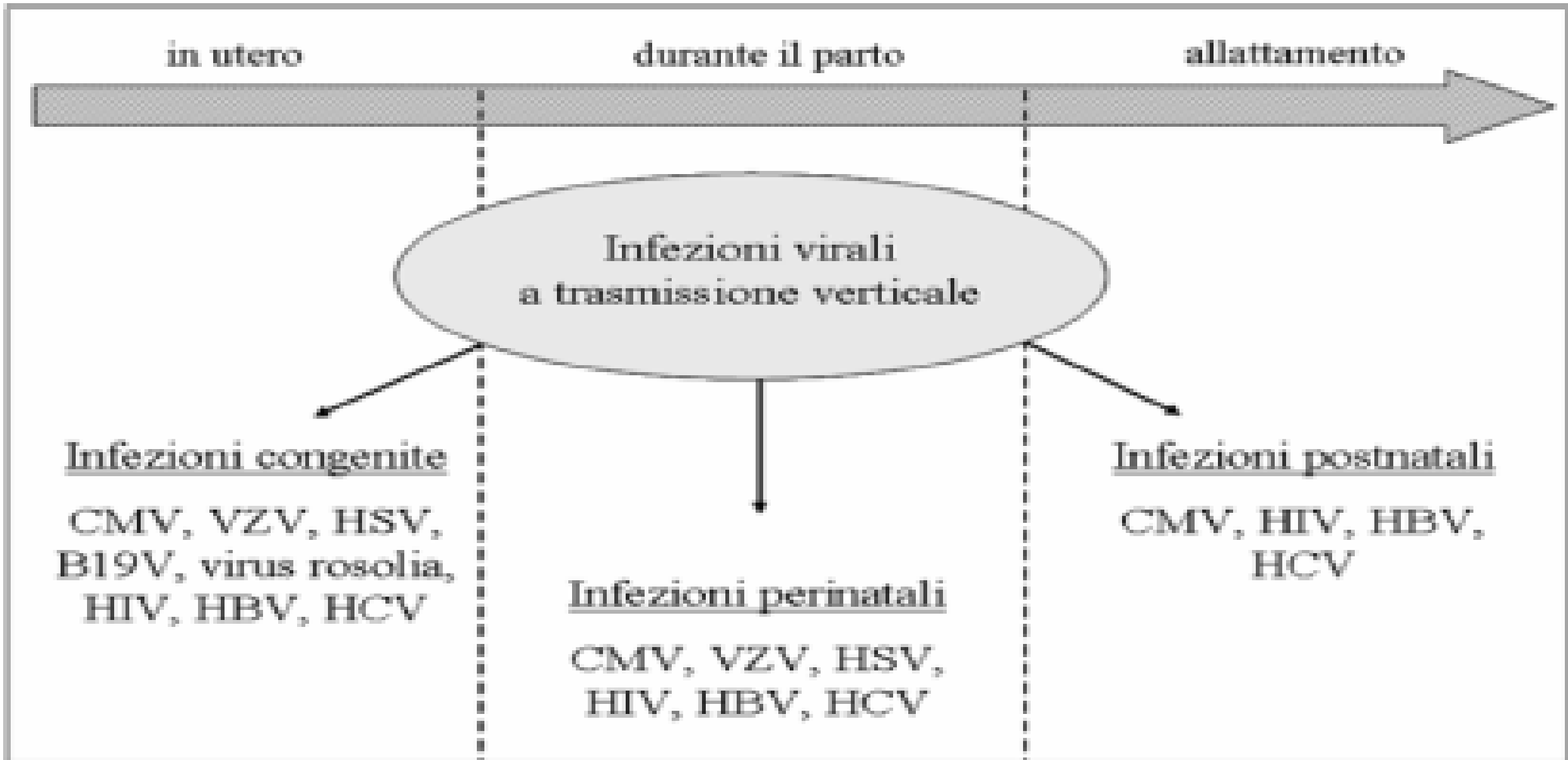
- ALCUNE INFEZIONI POSSONO AVERE UN DECORSO PIÙ GRAVE E UNA MAGGIOR FREQUENZA DI COMPLICAZIONI (ES:VZV, HEV)
- ALCUNE POSSONO ESSERE TRASMESSE AL FETO CON EFFETTI DI GRAVITÀ VARIABILE A SECONDA DELL'AGENTE INFETTIVO E DELL'ETÀ GESTAZIONALE (ES:TORCH)
- LE MANIFESTAZIONI PIÙ GRAVI SI OSSERVANO NELLE INFEZIONI VIRALI GENERALMENTE E QUANDO ACQUISITE DALLA MADRE NEL PRIMO TRIMESTRE (ES: CMV)

MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA TENERE PRESENTE :

- PER ALCUNE INFEZIONI IL RISULTA A RISCHIO SOLO IN ALCUNI MOMENTI DELLA GRAVIDANZA, COME NEL PRIMO TRIMESTRE (RUBEO) O AL MOMENTO DEL PARTO (HSV)
- PER ALCUNE INFEZIONI CARATTERIZZATE DALLA PERSISTENZA DELL'AGENTE NEL SANGUE MATERNO (SIFILIDE, HBV, HCV, HIV) LA TRASMISSIONE PUÒ VERIFICARSI ANCHE A LUNGO TERMINE, IN GRAVIDANZE SUCCESSIVE



MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA



Modalità di trasmissione	Agenti		
	Batteri	Virus	Protozoi
Prenatale transplacentale, ematogena	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (raro), <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (raro)	Rosolia, Cytomegalovirus, Enterovirus, virus di Epstein-Barr, HIV, Parvovirus B19, morbillo (raro)	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Plasmodium spp.</i> , <i>Trypanosoma cruzii</i>
Ascendente	Streptococchi di gruppo B, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Herpes simplex	
Connatale	Streptococchi di gruppo B, <i>Escherichia coli</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Herpes simplex, Cytomegalovirus, Enterovirus, Epatite B, HIV, Varicella-zoster	
Postnatale	<i>Escherichia coli</i> , streptococchi di gruppo B, <i>Listeria monocytogenes</i> , batteri Gram-negativi, <i>Staphylococcus aureus</i>	Cytomegalovirus, Herpes simplex, Enterovirus, Varicella-zoster, virus respiratorio sinciziale	

Alterazioni

Infezioni

Prematurità

Sifilide, HSV

Ritardo della crescita intrauterina

Tutte le infezioni

Anemia con idrope

Parvovirus B19, sifilide, CMV, toxoplasmosi

Lesioni ossee

Sifilide, rosolia

Calcificazioni cerebrali

Toxoplasmosi, CMV, HSV, Parvovirus B19, rosolia, infezione da HIV

Alterazioni cardiache congenite

Rosolia, Parvovirus B19

Epatosplenomegalia

CMV, rosolia, toxoplasmosi, HSV, sifilide, Enterovirus, Parvovirus B19

Idrocefalia

Toxoplasmosi, CMV, sifilide

Idrope e ascite

Parvovirus B19, CMV, toxoplasmosi, sifilide

Ittero

CMV, toxoplasmosi, rosolia, HSV, sifilide, Enterovirus

Esantemi

Sifilide, rosolia, Enterovirus, morbillo

Microcefalia

CMV, toxoplasmosi, rosolia, varicella, HSV

Cataratta

Rosolia, HSV, VZV, Parvovirus B19, toxoplasmosi, sifilide

Corioretinite

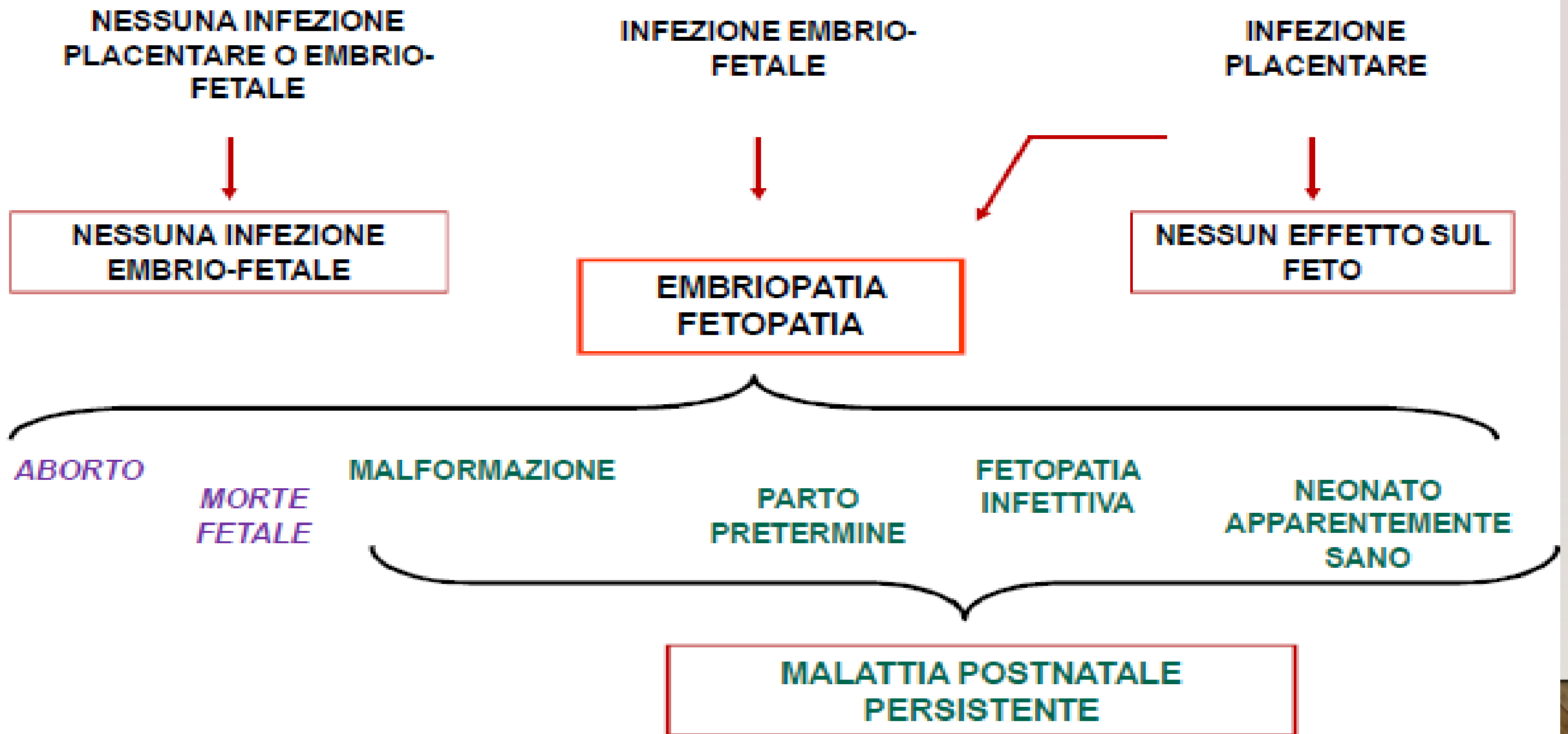
HSV, VZV, rosolia, CMV, toxoplasmosi

Microftalmia

Rosolia, HSV, Parvovirus B19, toxoplasmosi, CMV

Microrganismi	Materiali da esaminare (con isolamento, al microscopio o con PCR ²)	Sierologia
CMV	Liquido amniotico	Sieroconversione, IgM, test di avidità per IgG
Enterovirus	Feci, secrezioni faringee	Sieroconversione
HSV	Liquido di vescicola	Sieroconversione
Parvovirus B19	Sangue	Sieroconversione, Parvovirus B19-IgM
Rosolia	Liquido amniotico	Sieroconversione, IgM, test di avidità per IgG
VZV	Liquido di vescicola	Sieroconversione
<i>Treponema pallidum</i>	Esame in campo oscuro di materiale da lesione cutanea o mucosa	VDRL, RPR, test treponemici specifici
<i>Toxoplasma gondii</i>	Liquido amniotico	Sieroconversione, IgM, test di avidità per IgG

MECCANISMI D'AZIONE



**T
O
R
C
H**

TOXOPLASMA

OTHERS

HBV, HCV, HIV, VIRUS
INFLUENZA, TREPONEMA
PALLIDUM

ROSOLIA

CMV

HSV

LEA 2017 – Esami preconcezionali

ALLEGATO 10A

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER LA TUTELA DELLA MATERNITA' RESPONSABILE, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO IN FUNZIONE PRECONCEZIONALE

1. Prestazioni specialistiche per la donna

89.26.1	PRIMA VISITA GINECOLOGICA. Incluso: eventuale prelievo citologico, eventuali indicazioni in funzione anticoncezionale o preconcezionale. Non associabile a 89.26.3 PRIMA VISITA OSTETRICA
90.49.3	ANTICORPI ANTI ERITROCITI [Test di Coombs indiretto]
91.26.D	VIRUS ROSOLIA IgG e IgM per sospetta infezione acuta. Incluso: Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie
91.26.E	VIRUS ROSOLIA ANTICORPI IgG per controllo stato immunitario
90.62.2	EMOCROMO: ESAME CITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico
90.66.7	Hb - EMOGLOBINE. Dosaggio frazioni (HbA2, HbF, Hb Anomale)
91.38.5	ES. CITOLOGICO CERVICO VAGINALE [PAP test convenzionale] ⁽¹⁾
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO

⁽¹⁾ Se non effettuato nei tre anni precedenti nella fascia d'età dello screening (>25 anni)

LEA 2017 – Esami preconcezionali

3. Prestazioni specialistiche per la coppia

- 91.23.7 VIRUS IMMUNODEFICENZA ACQUISITA [HIV 1-2]. TEST COMBINATO ANTICORPI E ANTIGENE P24. Incluso: eventuale Immunoblotting. Non associabile a 91.13.2 Virus Anticorpi Immunoblotting (Saggio di conferma) NAS.
- 90.65.3 GRUPPO SANGUIGNO ABO (Agglutinogeni e Agglutinine) e Rh (D)
- 91.10.B TREPONEMA PALLIDUM. Sierologia della sifilide. Anticorpi EIA/CLIA e/o TPHA [TPPA] più VDRL [RPR]. Incluso: eventuale titolazione. Incluso: eventuale Immunoblotting.
- 91.49.2 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO

LEA 2017 – Esami in gravidanza

ALLEGATO 10B

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

All'inizio della gravidanza, possibilmente nel PRIMO TRIMESTRE (entro 13 settimane+6 gg.), e comunque al primo controllo:

- 91.26.D VIRUS ROSOLIA IgG e IgM per sospetta infezione acuta. Incluso: Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie
Da ripetere entro la 17^a settimana in caso di negatività
- 91.26.E VIRUS ROSOLIA ANTICORPI IgG per controllo stato immunitario
Da ripetere entro la 17^a settimana in caso di negatività
- 91.09.D TOXOPLASMA ANTICORPI IgG e IgM. Incluso Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie. Incluso eventuali IgA e Immunoblotting
Da ripetere ogni 4-6 settimane in caso di negatività
- 91.10.B TREPONEMA PALLIDUM. Sierologia della sifilide. Anticorpi EIA/CLIA e/o TPFA [TPPA] più VDRL [RPR]. Incluso eventuale titolazione. Incluso: eventuale Immunoblotting.
- 91.23.F VIRUS IMMUNODEFICENZA ACQUISITA [HIV 1-2] .TEST COMBINATO ANTICORPI E ANTIGENE P24. Incluso: eventuale Immunoblotting. Non associabile a 91.13.2 Virus Anticorpi Immunoblotting (Saggio di conferma) NAS.
Qualora non eseguito nei tre mesi precedenti

LEA 2017 – Esami in gravidanza

ALLEGATO 10B

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

All'inizio della gravidanza, possibilmente nel PRIMO TRIMESTRE (entro 13 settimane+6 gg.), e comunque al primo controllo:

- 90.94.2 ESAME COLTURALE DELL' URINA [URINOCOLTURA]. Ricerca batteri e lieviti patogeni. Incluso conta batterica. Se positivo, incluso identificazione e antibiogramma
- 90.88.J CHLAMYDIA TRACHOMATIS ANTICORPI IgG e IgM. Incluso IgA se IgM negative
In caso di fattori di rischio riconosciuti ⁽¹⁾
- 91.03.5 NEISSERIA GONORRHOEAE IN MATERIALI BIOLOGICI VARI ESAME COLTURALE. Se positivo, incluso identificazione ed eventuale antibiogramma
In caso di fattori di rischio riconosciuti ⁽³⁾
- 91.19.5 VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI. Incluso eventuale Immunoblotting. Non associabile a 91.13.2 Virus Anticorpi Immunoblotting (Saggio di conferma) NAS.
In caso di fattori di rischio riconosciuti ⁽³⁾
- 91.20.2 VIRUS EPATITE C [HCV] TIPIZZAZIONE GENOMICA. Incluso, estrazione, retrotrascrizione, amplificazione, ibridazione inversa o sequenziamento
Solo in caso di HCV positivo

LEA 2017 – Esami in gravidanza

da 33 settimane + 0 gg. a 37 settimane + 6gg.:

- 90.62.2 EMOCROMO: ESAME CITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico
- 91.09.D TOXOPLASMA ANTICORPI IgG e IgM. Incluso Test di Avidità delle IgG se IgG positive e IgM positive o dubbie. Incluso eventuali IgA e Immunoblotting
In caso di sieronegatività
- 91.18.6 VIRUS HBV [HBV] REFLEX. ANTIGENE HBsAg + ANTICORPI anti HBsAg + ANTICORPI anti HBcAg]. Incluso ANTICORPI anti HBcAg IgM se HBsAg e anti HBcAg positivi. Incluso ANTIGENE HBeAg se HBsAg positivo. Incluso ANTICORPI anti HBeAg se HBeAg negativo
- 91.10.B TREPONEMA PALLIDUM. Sierologia della sifilide. Anticorpi EIA/CLIA e/o TPHA [TPPA] più VDRL [RPR] incluso eventuale titolazione. Incluso eventuale Immunoblotting.
- 91.23.F VIRUS IMMUNODEFICENZA ACQUISITA [HIV 1-2] .TEST COMBINATO ANTICORPI E ANTIGENE P24 incluso eventuale Immunoblotting. Non associabile a 91.13.2 Virus Anticorpi Immunoblotting (Saggio di conferma) NAS.

LEA 2017 – Esami in gravidanza

18-3-2017

Supplemento ordinario n. 15 alla GAZZETTA UFFICIALE

Serie generale - n. 65

91.08.4 STREPTOCOCCO BETA-EMOLITICO GRUPPO B
Raccomandato a 36-37 settimane

91.49.2 PRELIEVO DI SANGUE VENOSO

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).

TOXOPLASMA GONDII

Sifilide

CYTOMEGALOVIRUS

toxoplasmosi

Toxoplasmosi: patogenesi

- Antropozoonosi ubiquitaria: 1/3 popolazione mondiale
- Gatto: ospite definitivo, nel cui intestino si compie la riproduzione sessuata con produzione di oocisti
- Oocisti eliminate con le feci per 21 giorni durante la fase acuta dell'infezione
- Dopo la sporulazione, che avviene da 1-20 giorni a seconda delle condizioni ambientali, le cisti divengono **infettanti**
- Se ingerite dai mammiferi, per azione dei succhi gastrici, dalle oocisti si liberano gli **sporozoiti** che nell'intestino divengono **tachizoiti**.
- I tachizoiti raggiungono per via ematogena tutti i tessuti dell'ospite e possono evocare risposta infiammatoria e le eventuali manifestazioni cliniche della malattia. (febbre , linfoadenopatia)
- Sotto la pressione immunitaria, i tachizoiti si trasformano in **bradizoiti** che rimangono vitali all'interno di cisti tissutali nel SNC e nella muscolatura scheletrica e cardiaca dell'ospite.
- In condizioni d'immunodepressione i bradizoiti si trasformano in tachizoiti e causano **riattivazione dell'infezione**
- Durante la gravidanza i tachizoiti possono essere **trasmessi** dalla madre al feto per via transplacentare.

toxoplasmosi

- **Prima infezione** in gravidanza: **asintomatica-autolimitante** nel 90% dei casi
- Periodo d'incubazione: 4-21 giorni ed in caso d'infezione sintomatica sintomi lievi ed aspecifici (febbricola, linfadenopatia laterocervicale)
- Il passaggio dell'infezione dalla madre al feto si verifica durante **una prima infezione** in gravidanza e può avvenire in **qualsiasi** momento della gestazione
- **L'infezione della placenta** durante la parassitemia materna è prerequisito per la trasmissione al prodotto del concepimento
- Fattore più influente: **sviluppo del circolo placentare**, pertanto la % di trasmissione aumenta con il progredire della gravidanza

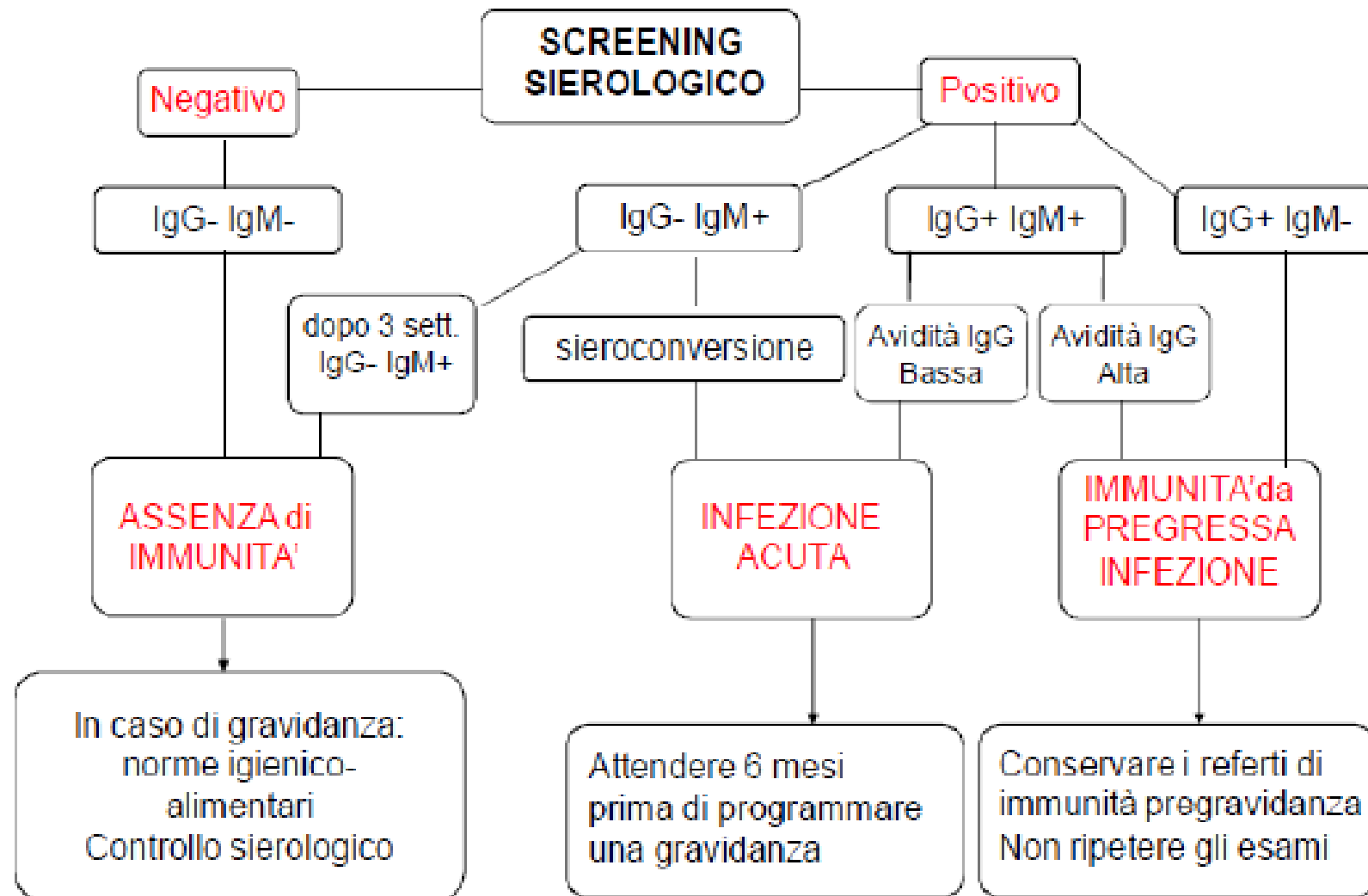
toxoplasmosi

- Infezioni acquisite in epoca periconcezionale e nelle prime settimane di gravidanza: rischio di trasmissione **<2%**
- Infezione acquisite nel III° trimestre: rischio di trasmissione **>60%**
- Epoca di trasmissione dell'infezione e gravità della toxo congenita: **inversamente correlate**.
- Infezioni congenite contratte precocemente: aborto, morte fetale, parto pretermine
- Infezioni contratte durante il III° trimestre: generalmente asintomatiche

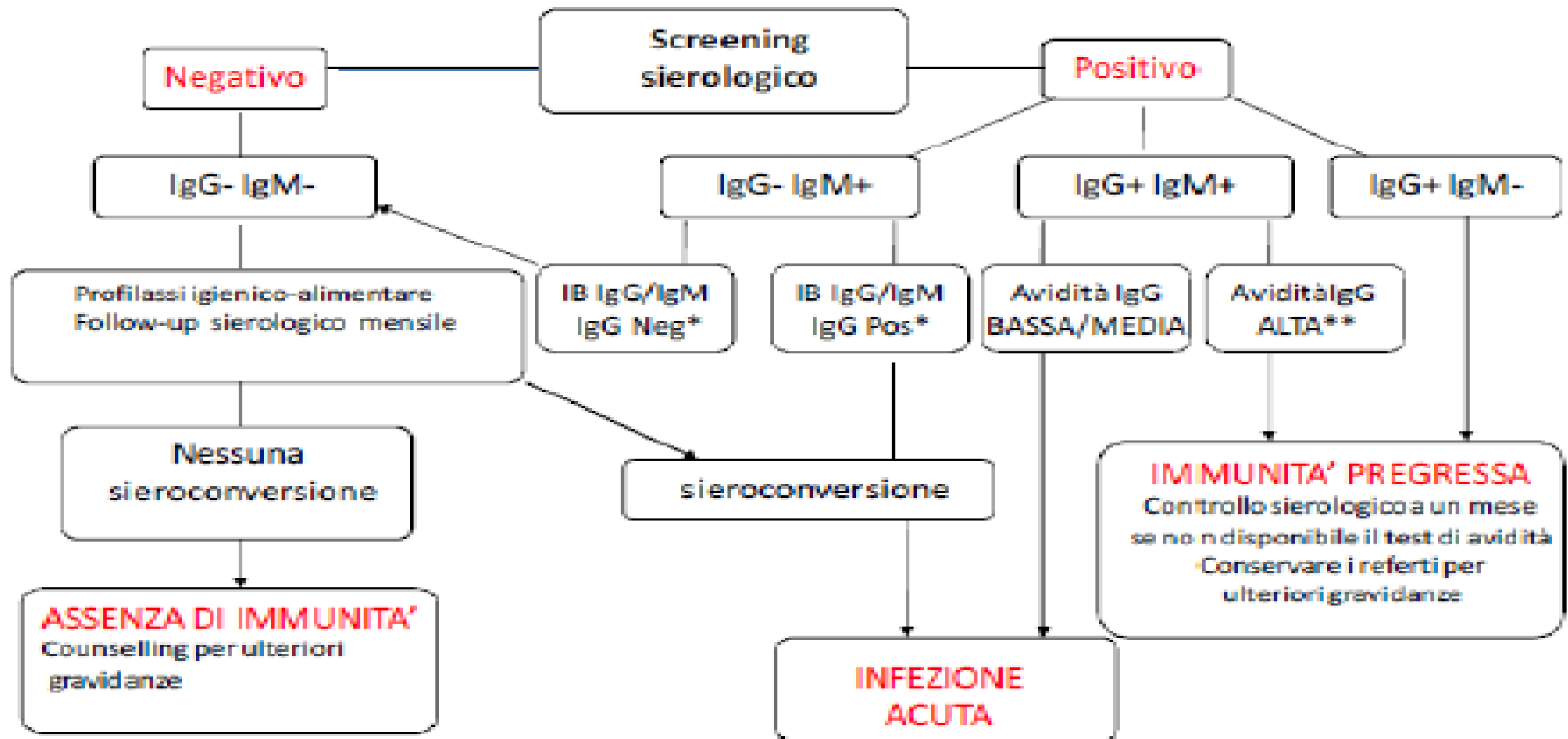
Misure di prevenzione

- Prevenzione primaria:
- Messa in atto di misure igieniche ed alimentari da adottare durante la gravidanza.
- In caso d'infezione primaria (toxoplasma-IgM positive, bassa avidità delle IgG) : procrastinare la gravidanza di almeno 6 mesi.
- Prevenzione secondaria:
- basata sullo screening sierologico delle gestanti al fine di identificare precocemente e trattare coloro che acquisiscono l'infezione in gravidanza.
- Prevenzione terziaria:
- Diagnosi –terapia-follow-up clinico e sierologico del neonato.

PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'INFEZIONE DA *TOXOPLASMA GONDII* NELLA DONNA **PRIMA** DELLA GRAVIDANZA



PERCORSO DIAGNOSTICO DELL'INFEZIONE DA *TOXOPLASMA GONDII* NELLA DONNA IN GRAVIDANZA



* Nei successivi controlli settimanali in assenza di terapia

** Se il test viene eseguito nel primo trimestre di gravidanza

Test di II° livello

- Immunoblot (IB) per IgG ed IgM:
- Permette di rilevare anticorpi IgG specifici **prima** dei test tradizionali e di evidenziare la specificità antigenica degli anticorpi IgM.
- Test di avidità delle IgG:
- Occorrono in media **16-20** settimane dall'inizio dell'infezione primaria perchè il sistema immune produca anticorpi IgG completamente maturi, cioè ad alta avidità.
- Utile strumento diagnostico, se eseguito all'inizio della gravidanza, entro le prime 12-16 settimane di gestazione
- Indici di bassa-media-alta avidità influenzati dalla terapia che ne ritarda la maturazione
- Persistenza in alcuni soggetti di indici di avidità bassi od intermedi
- Dosaggio delle IgA (immunoenzimatico):
- Test di conferma dell'infezione in fase acuta
- IgA possono persistere per mesi ed inoltre non sempre vengono prodotti

MANAGEMENT DEL FETO

- Ecografia fetale:
- Eseguita da operatori esperti
- Sensibilità della metodica non > del 40%
- Risccontro di anomalie fetali di solito **ascrivibile ad infezioni contratte nella prima metà della gravidanza**
- Segni da ricercare: ventricolomegalia precoce, calcificazioni endocraniche, epatopsplenomegalia, calcificazioni epatiche, idrocefalia, idrotorace, ascite , idrope, polidramnios , restrizione della crescita fetale intrauterina, ispessimento placentare con calcificazioni, cataratta
- Controllo ecografico **ogni 4 settimane** dalla diagnosi sierologica anche in caso di **negatività** dell'amniocentesi

MANAGEMENT DEL FETO

- Risonanza Magnetica Fetale:
- In caso di sospette anomalie all'ecografia
- Da eseguire non prima delle 22-23 settimane di gestazione.
- In casi selezionati ed in centri con esperienza RMF.

MANAGEMENT DEL FETO

- Amniocentesi:
- In caso di primoinfezione materna in gravidanza per verificare se l'infezione è stata trasmessa al prodotto del concepimento.
- In caso di positività: cambiamento dello schema terapeutico.
- Diagnosi d'infezione fetale mediante **PCR real time** su liquido amniotico.
- *Sensibilità della PCR dipende:*
- Appropriatezza del prelievo (non prima di 4 meglio 6 settimane dall'esordio dell'infezione materna ad almeno 18 settimane di età gestazionale per il basso rischio di perdita fetale; non ematico e non <a 10 ml)
- Sensibilità varia con età gestazionale: significativamente **più alta** per le infezioni contratte tra la **17° e 21 °** settimana di gestazione.
- In caso di anomalie fetali accertate, la diagnosi prenatale invasiva può essere proposta anche più tardivamente.

TERAPIA

- Pirimetamina-sulfadiazina **controindicata**:
- Primo trimestre di gravidanza: per la potenziale teratogenicità della pirimetamina
- In prossimità del termine della gravidanza: per il rischio di kernicterus nel neonato sulfamitico-correlato
- **Pertanto i 2 farmaci vengono sospesi le 2 settimane antecedenti la data prevista del parto e sostituiti con spiramicina.**
- Pirimetamina- sulfadiazina proposta:
- Se la donna acquisisce l'infezione nel III° trimestre di gravidanza , a meno di una diagnosi prenatale invasiva negativa, a causa dell'elevata frequenza di trasmissione dell'infezione in questa epoca gestazionale
- Pirimetamia-sulfadiazina: effetti collaterali maggiori:
- alterazioni emopoiesi, disturbi gastrointestinali, neurologici
- Pirimetamina: non disponibile in Italia come specialità

Terapia della toxoplasmosi in gravidanza

- 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.

Terapia della toxoplasmosi in gravidanza in caso di 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 orale

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

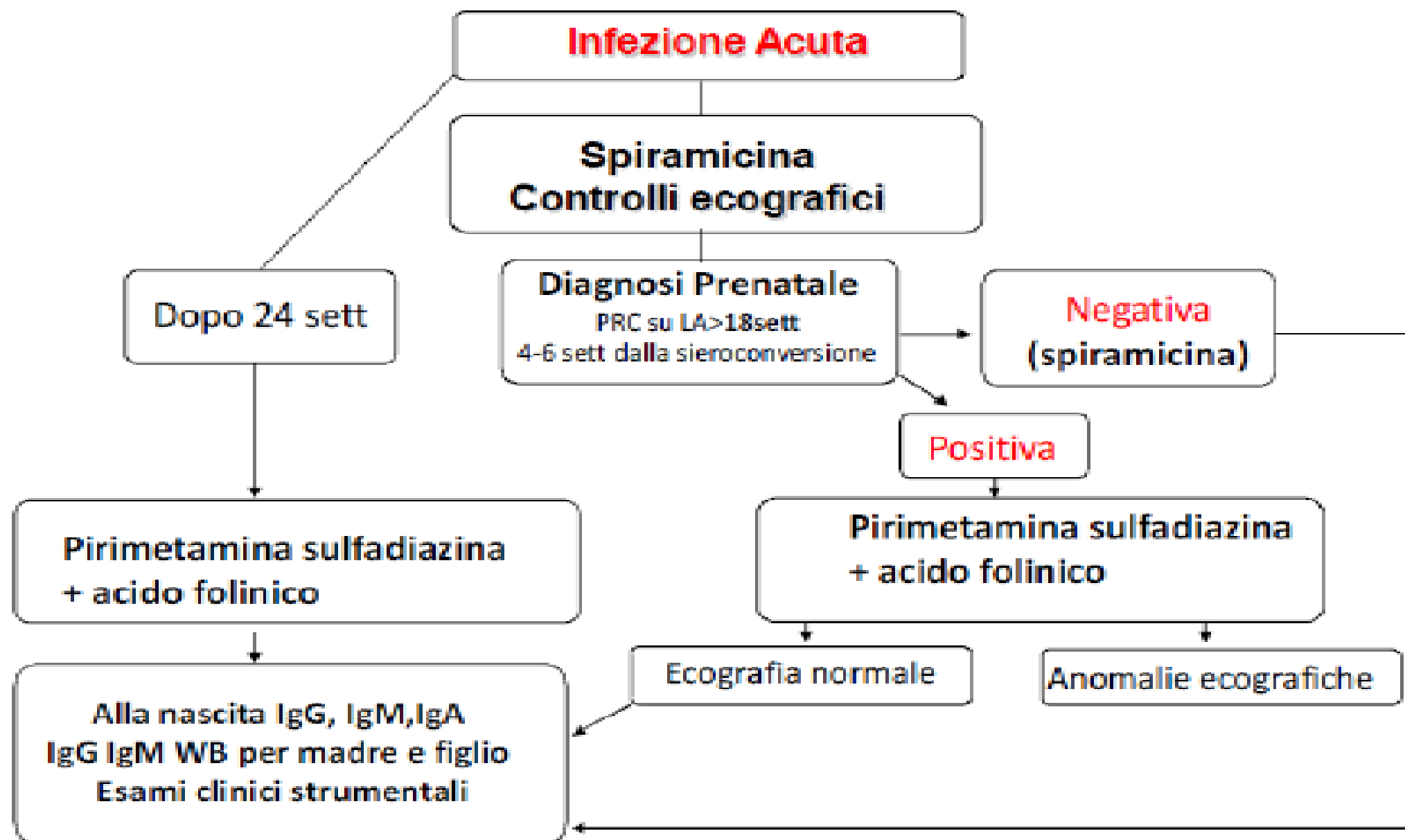
Terapia della toxoplasmosi in gravidanza in caso di infezione materna acquisita dopo 24 settimane di gestazione (infezione fetale non accertata)

- 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

Terapia da effettuare a cicli di 3-4 settimane alternati con 2 settimane di spiramicina

Programmare i cicli in modo che l'ultimo ciclo di pirimetamina-sulfadiazina si concluda 2 settimane circa prima del termine della gravidanza riprendendo fino al parto la spiramicina.

Percorso diagnostico per la gravida con infezione acuta/sieroconversione e nel feto



Follow-up del neonato a rischio (senza segni di infezione)

Tempo (mesi)	0	1	2	3	5*	7*	12
Esame Clinico	X	X	X	X	X	X	X
Esami Sierologici	X	X	X	X	X	X	X
Eco Cerebrale	X			X **			
Visita Oculistica	X			X**			
Audiometria	X			X**			
Visita Neurologica	X			X**			

Follow-up del neonato infetto

Tempo (mesi)	0	1	2	3	6	9	12	2° anno	>2 anni
Esame Clinico	X	X	X	X	X	X	X	2	1
Esami Sierologici	X	X	X	X	X		X	2	1
Eco Cerebrale	X	X	X	X					
Visita Oculistica	X			X	X		X	2	1
Audiometria	X				X		X	X	
Visita Neurologica	X			X	X		X		X

CYTOMEGALOVIRUS

Tratto dai percorsi diagnostico-assistenziali elaborati dal gruppo multidisciplinare di Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia (AMCLI, SIGO, SIMaST, SIMIT, SIN, SIP), APRILE 2012

Infezione da CMV

- Virus a DNA, famiglia *Herpesviridae*
- 40-80% degli individui nei paesi industrializzati e la quasi totalità nei PVS: **CMV infetti**
- In Italia: 70-80% della popolazione adulta anti CMV –ab positiva
- **Fonti d'infezione:** secrezioni oro-faringee, urina, secrezioni cervicali e vaginali , sperma, latte materno, lacrime, feci e sangue.
- **Eliminazione** molto prolungata del virus
- **Trasmissione:** prevalentemente per contatto diretto interumano
- Nelle donne in età fertile: vita sessuale e contatto molto stretto e quotidiano con i bambini **svolgono** ruolo importante nella diffusione dell'infezione.
- Infezione decorre di solito **asintomatica o paucisintomatica**, compatibile con una normale vita di relazione del soggetto infetto

Infezione da CMV

- Infezione **primaria**
- Infezione **non primaria** (riattivazione o reinfezione)
- **CMV: causa principale d'infezione congenita** con incidenza nei paesi sviluppati tra 0,3 al 2,3% di tutti i nati vivi.
- In Italia: incidenza tra lo 0,57% e 1%.
- **Incidenza d'infezione congenita** strettamente correlata a:
- Sieroprevalenza materna : se elevata: tassi d'incidenza tra 0,9% ed il 2,1%; se bassa: tassi d'incidenza tra 0,6-0,7%
- Rate di trasmissione: differente tra infezione primaria e non primaria
- in seguito ad infezione **primaria** materna: **14,2-52,4%**
- in seguito ad infezione **secondaria** materna: 1-2,2%

Infezione da CMV

- Prevalentemente asintomatica
- Febbricola persistente (60,2% dei casi)
- Astenia (48,8% dei casi)
- Mialgia (15,1% dei casi)
- Analisi di laboratorio: talora linfocitosi atipica e modesto rialzo delle transaminasi

CMV Managment pre- gravidanza

sierologia

- **Pz IgG negative ed IgM negative:**
- Pz **non immune** per CMV: informare su norme di prevenzione dell'infezione primaria da applicare fin da prima del concepimento ed in gravidanza.
- **Pz IgG positive ed IgM negative:**
- Pz con **infezione pregressa.**
- Non sono **previsti ulteriori accertamenti** in gravidanza
- Immunità acquisita mette al riparo da un' infezione primaria in gravidanza che presenta un rischio di gran lunga maggiore rispetto la reinfezione o riattivazione *il cui rischio non è superiore a quello insito nello stato gravidico di per se'.*

Nota informativa sulle misure igienico-sanitarie per la prevenzione dell'infezione primaria da Citomegalovirus umano nella gestante.

Per limitare il rischio di infezione da CMV in gravidanza è consigliabile da parte della gestante sieronegativa (ovvero priva di anticorpi virus-specifici) mettere in pratica alcune misure preventive particolarmente nei confronti di bambini piccoli (principale fonte di contagio), specialmente se frequentano l'asilo nido o la scuola materna. Esse sono le seguenti:

- *non condividere con il bimbo stoviglie* (es. tazze, piatti, bicchieri, posate), *cibo* (es. non assaggiare la sua pappa con lo stesso cucchiaino), *biancheria* (es. asciugamani, tovaglioli), *strumenti per l'igiene* (es. spazzolino da denti);
- *non portare alla bocca* succhiotti o ciò che il bimbo possa aver messo in bocca;
- *non baciare il bambino* sulla bocca o sulle guance;
- *lavarsi accuratamente le mani* con acqua e sapone dopo un contatto diretto con qualunque materiale organico (es. pulito il naso e la bocca del bambino, cambio del pannolino, maneggiato la biancheria sporca e i giocattoli ect.);
- *lavare frequentemente giocattoli e superfici varie* (es seggiolone, box, passeggino) con acqua e sapone.

I bambini che contraggono una infezione perinatale o postnatale da CMV eliminano il virus per parecchi mesi sia con la saliva che con le urine. Da ciò consegue che la trasmissione da bambino a bambino o da bambino ad adulto può avvenire con relativa facilità in tutte quelle occasioni in cui si verificano contatti stretti e prolungati con secrezioni infette (asili nido, scuole materne o in famiglia).

CMV Management pre- gravidanza *sierologia*

- **Pz IgG positive-IgM positive con indici di avidità IgG bassi o moderati:**
- Pz con quadro sierologico compatibile con **infezione primaria:**
procastinare la gravidanza
- opportuno attendere dai **6-12 mesi** dalla diagnosi d'infezione primaria, quindi eseguire test che dimostrino la fine dell'infezione primaria:
- Gravidanza **programmata dopo 6 mesi** dalla diagnosi d'infezione primaria:
- Ricerca CMV-ab IgG ed IgM, test di avidità delle IgG anti CMV+ tre controlli virologici sequenziali (CMV-DNAemia) a 2-3 settimane l'uno dall'altro. **La negatività** dei tre prelievi consecutivi consente di escludere con elevata probabilità la presenza nel sangue di tracce del virus e/o dei suoi componenti.
- Gravidanza **programmata dopo 12 mesi:**
- Basta il controllo sierologico (CMV IgG-IgM-avidità delle IgG anti CMV)

In gravidanza

- Linee guida del Ministero della Salute sulla gravidanza fisiologica pubblicate novembre 2010 e revisionate a settembre 2011:
- Offerta dello screening sierologico per CMV solo a quelle in condizioni di rischio:
- **Donne che sviluppano malattia simili-influenzale durante la gravidanza**
- **Lavoratrici sieronegative che hanno in custodia i bambini**
- **Gestanti con un bambino all'asilo**
- **Gestanti dopo il rilevamento di segni ecografici indicativi di infezione congenita da CMV**
- Tuttavia esiste uno *“screening spontaneo e disomogeneo nelle varie realtà regionali”*

In gravidanza

- **Donne sieronegative per CMV** (anti-CMV IgG ed IgM negativi) al primo controllo in gravidanza:
- **Non immuni**
- **Indagini sierologiche periodiche:**
- Controllo mensile fino a **18-20 settimane** di gestazione per consentire, in caso di sieroconversione, la messa in atto degli accertamenti sul feto.
- Se persiste la sieronegatività materna :
- controlli sierologici dilazionati o ridotti ad un solo controllo a 35-37 settimane di età gestazionale per consentire, in caso di sieroconversione tardiva, di selezionare i neonati a rischio d'infezione congenita.

In gravidanza

- Donne **anti CMV-IgG positive, IgM negative** al primo controllo in gravidanza (entro le 16 settimane di gestazione):
- Pazienti con **infezione pregressa**
- ***Non sono previsti ulteriori accertamenti***

- Donne **anti CMV-IgM positive ed IgG negative**:
- **Ripetere la sierologia** nello stesso laboratorio dopo 10-15 giorni per valutare **l'eventuale sieroconversione delle IgG** che insieme alla **conferma delle IgM** pone diagnosi **d'infezione primaria in atto.**

- La persistenza di **positività delle IgM in assenza di IgG** depone per **falsa positività o per reazione crociata ad altre infezioni** (parvovirus, toxoplasma, EBV) o **stimolazioni aspecifiche del sistema immunitario.**

In gravidanza

- Donne anti **CMV-IgG positive**, **IgM positive** , che **non** conoscono l'assetto immunitario anti CMV pregravidico:
- **Test di avidità delle IgG anti CMV:**
- Occorrono in media **18-20 settimane** dall'inizio dell'infezione primaria da CMV, perché il sistema immune produca **anticorpi IgG** completamente maturi e quindi **ad alta avidità**:
- **entro le 12-16 settimane** di età gestazionale:
- Avidità delle IgG anti CMV **bassa o moderata: infezione primaria da CMV**
- Avidità delle IgG anti CMV **alta: assenza** d'infezione primaria da CMV
- Dopo le 16 settimane di età gestazionale:
- il test di avidità **perde efficacia diagnostica** per l'impossibilità di dare un'interpretazione diagnostica agli indici di alta avidità
- **N.B.: il ritrovamento nel siero di anticorpi CMV- IgG specifici a bassa-moderata attività è sempre suggestivo d'infezione primaria recente, indipendentemente dall'epoca gestazionale.**

In gravidanza

Diagnosi prenatale invasiva

- Amniocentesi
- Cordocentesi
- **Indicazioni:**
- Donne che hanno contratto l'infezione primaria da CMV nella prima metà della gravidanza
- In caso di anomalie fetali suggestive d'infezione

Diagnosi prenatale non invasiva:

- ECOGRAFIA
- RMN FETALE(in alcuni casi)

Anomalie strutturali e/o dell'accrescimento:

- Ventricolomegalia
- Iperecogenicità cerebrale
- Alone ecogeno periventricolare
- Cisti subependimali
- Cisti del corno occipitale detta anche adesione

intraventricolare

- Lissencefalia
- Calcificazioni intracraniche
- Microcefalia
- ipoplasia cerebellare
- Intestino iperecogeno
- Polidramnios
- Oligodramnios
- Calcificazioni epatiche
- Epatosplenomegalia
- Anomalie cardiache (meno frequenti)

II IGR

CITOMEGALOVIRUS

Amniocentesi

Non prima di 20 - 21 settimane di gestazione e almeno 6-8 settimane dall'inizio dell'infezione materna.

Il momento di esecuzione dell'amniocentesi è scelto tenendo conto che:

- CMV è un virus a lenta replicazione.
- Necessarie 6-8 settimane dopo l'infezione materna affinché il virus infetti la placenta arrivi al sangue fetale e si replichi negli organi bersaglio.

Il rene fetale è sede di elevata replicazione del virus.

Con la diuresi fetale, il virus viene eliminato nel liquido amniotico

Dopo le 20 settimane di età gestazionale il feto produce quantità sufficienti di urina da permettere di rilevare il virus nel liquido amniotico.

Epoche gestazionali precoci: FALSI NEGATIVI per scarsa eliminazione del virus attraverso il rene fetale per la ridotta diuresi

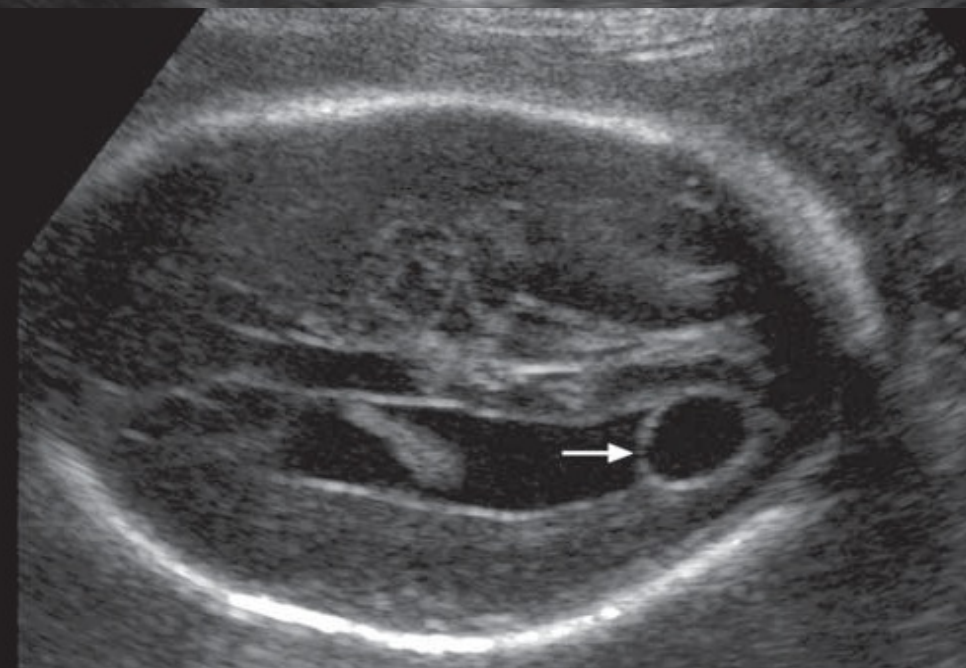
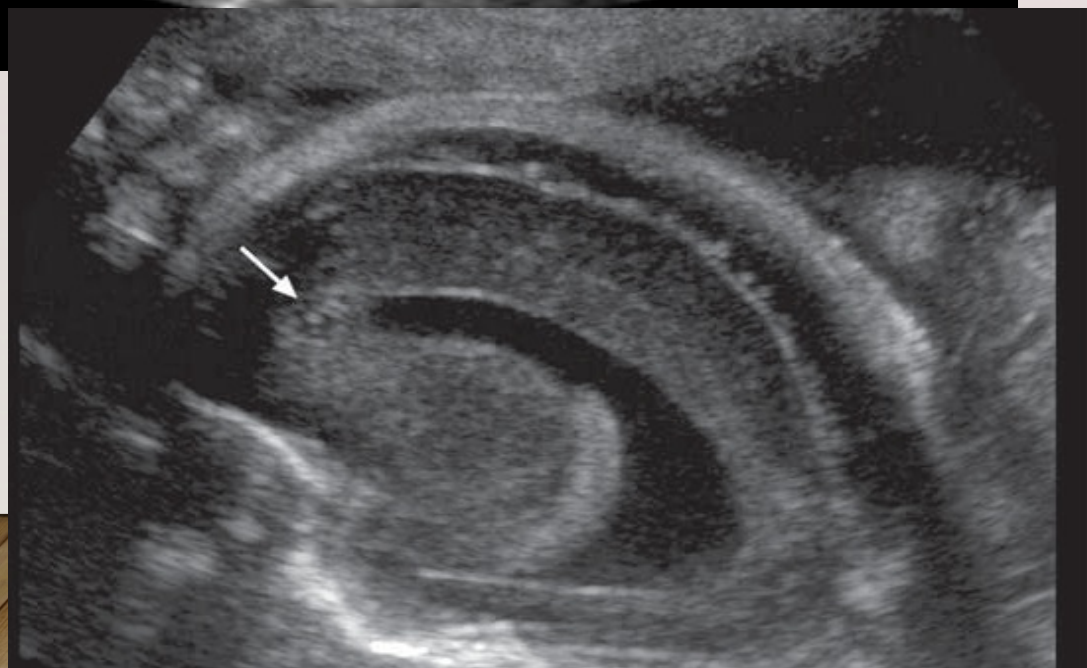
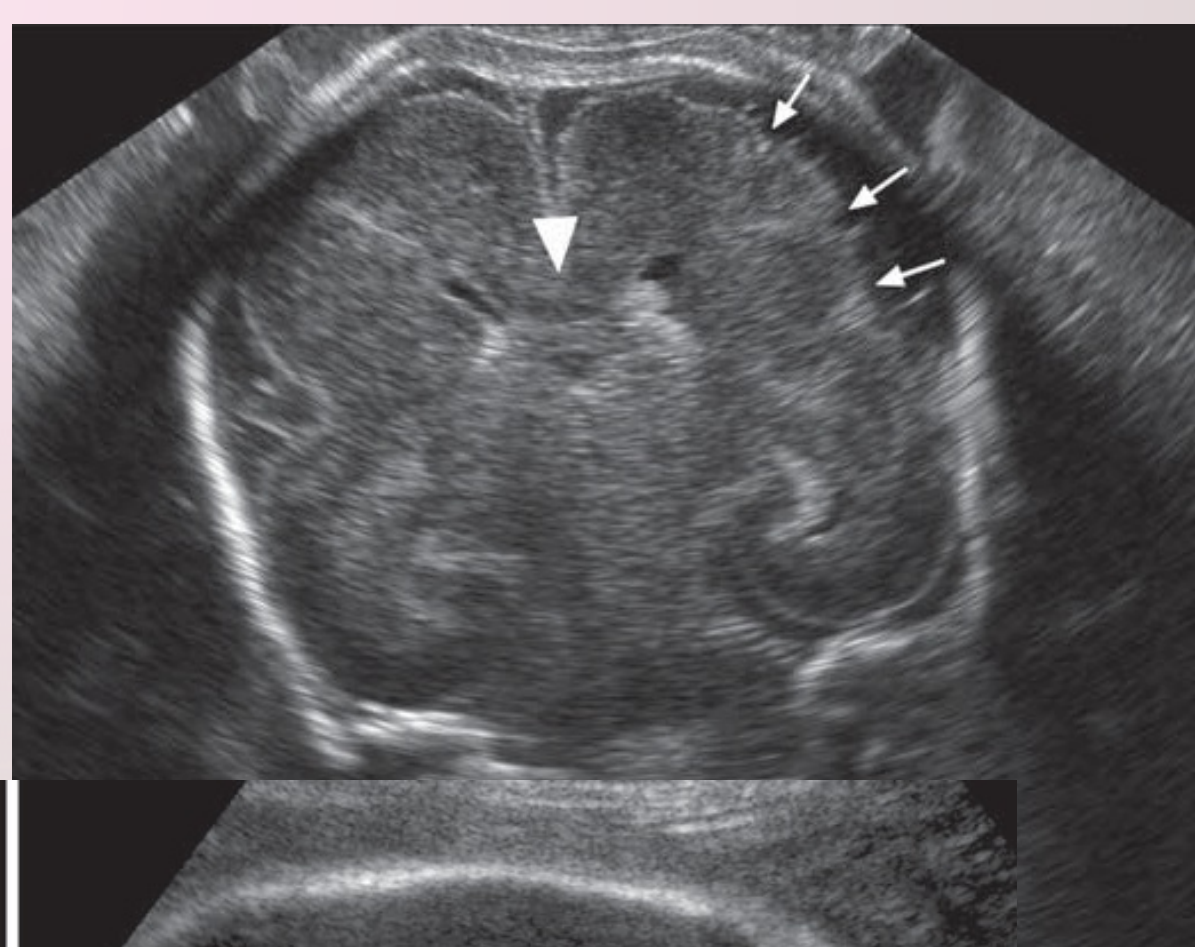
Risultati quantitativi di CMV-DNA-PCR nel liquido amniotico *interpretazione*

- Reperto nel liquido amniotico prelevato correttamente di **tracce di CMV-DNA-PCR** permette di **escludere** con elevata probabilità :
- Eventuali compromissioni del neonato alla nascita
- Comparsa di sequele tardive (deficit uditivi o ritardo psicomotorio)
- **Quantità elevate di virus non associate ad anomalie ecografiche:** tendenzialmente riferibili a neonati affetti da severe infezioni, anche se la correlazione **non** è assoluta (40-50% dei casi le infezioni congenite sono asintomatiche alla nascita e durante follow-up neonatale, nonostante elevati valori di DNA-CMV-PCR nel liquido amniotico)
- **Quantità elevate di virus associate ad anomalie ecografiche assumono:**
- **validità diagnostica nell'identificare feti/neonati a rischio di quadri clinici severi.**

CITOMEGALOVIRUS

Strategie di trattamento

- Assenza di farmaci specifici utilizzabili in epoca prenatale in grado di ridurre il rischio di trasmissione verticale e di curare il feto in utero.
- In corso 2 trials clinici per valutare l'efficacia e sicurezza della somministrazione delle immunoglobuline iperimmuni CMV-specifiche in gestanti con infezione primaria in fase acuta da CMV per la prevenzione dell'infezione congenita.
- In Francia uno studio clinico randomizzato prospettico a doppio cieco per valutare l'efficacia di trattamento di valacyclovir di feti compromessi dall'infezione da CMV
- Infezione da CMV **non Indicazione a parto cesareo**
- **Non controindicazione all'allattamento materno** (i vantaggi dell'allattamento al seno superano il rischio minimo dell'infezione perinatale da CMV)





Rapporto Semestrale N.4 — Marzo 2016

Rosolia congenita e in gravidanza

News



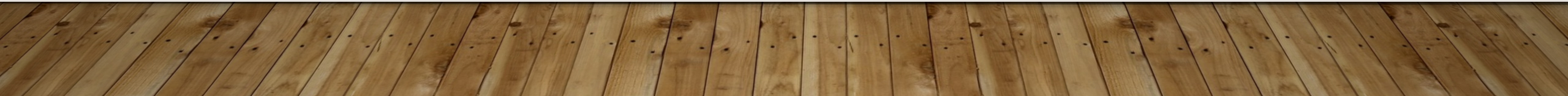
Rapporto sulla sorveglianza della Rosolia congenita e in gravidanza

Rosolia

- Gli uomini sono gli unici ospiti del virus della rosolia.
- Il virus è diffuso attraverso le **secrezioni respiratorie** e viene acquisito durante l'infanzia.
- Il virus diffonde prima o in assenza di sintomi e i luoghi affollati quali asili nido possono favorire il contagio.
- Circa il **20% delle donne in età fertile** durante l'infanzia non è stato infettato e senza vaccinazione è suscettibile all'infezione.
- Dall'introduzione del vaccino, l'incidenza della rosolia e della rosolia congenita è pari ora rispettivamente a meno di **1 e 0,1 casi su 100.000 donne gravide**.

Rosolia

- I danni congeniti sono la più grave espressione della rosolia.
- Il feto è a maggior rischio fino alla ventesima settimana di gravidanza.
- L'immunità materna nei confronti del virus, dovuta o ad una precedente infezione o alla vaccinazione, impedisce al virus di diffondersi al feto.
- Le più comuni manifestazioni della rosolia congenita sono la cataratta, il ritardo mentale e la sordità.
- Per questi bambini la mortalità in utero ed entro il primo anno di vita è molto alta.



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

Vengono considerate immuni le donne che:

- hanno documentazione scritta di avvenuta vaccinazione antirosolia,
-
- hanno una documentata positività per anticorpi IgG rosolia-specifici (≥ 10 UI);

Vengono considerate suscettibili le donne:

- senza un certificato di avvenuta vaccinazione
-
- senza un referto che attesti la presenza di IgG specifiche

Vaccinazione delle suscettibili

- La vaccinazione con vaccini combinati contro morbillo, rosolia e parotite (MPR) può essere effettuata a qualunque età
- La vaccinazione con MPR è controindicata in gravidanza
- **L'intervallo raccomandato tra vaccinazione MPR e gravidanza è un mese (28 giorni)**

Gestante

Immune pre-gestazione

Suscettibile (o non noto)

**Indagare in
gravidanza
solo se:**

- Sintomi
compatibili
- Esposta a
caso di rosolia

**Rischio di infezione-
follow-up**

Infezione in gravidanza

**Assenza
infezione**

**Counselling
IVG?**

**Vaccinazione
post-partum**

Gestante suscettibile

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

Gestante suscettibile al momento del parto

- Donna che al momento del parto
 - Non ha documentazione di avvenuta vaccinazione
 -
 - Non ha documentazione di positività IgG rosolia specifiche

GARANTIRE LA VACCINAZIONE!

In Italia

- Nel periodo 2005-2015 sono state segnalate **84 infezioni di rosolia congenita** (probabili e confermate), con un picco nel 2008 e uno nel 2012.
- Sono state segnalate **167 infezioni rubeoliche in gravidanza** (possibili, probabili e confermate). Tra queste, sono state registrate **32 interruzioni volontarie** di gravidanza, **1 nato morto** e **1 aborto spontaneo**.
- Nel 2015 e nei primi mesi del 2016 non sono stati notificati casi di rosolia congenita. L'incidenza di rosolia congenita è **inferiore a 1 caso/100.000 nati vivi** dal 2013 . Tuttavia, considerando l'**andamento ciclico-epidemico** della rosolia, occorre mantenere alta l'attenzione.
- E' importante **monitorare l'esito delle gravidanze e dello stato di infezione dei nuovi nati** con sospetta infezione congenita e **migliorare la raccolta delle informazioni** in termini di **tempestività e completezza**.
- E' importante **promuovere la pratica della notifica** tra gli operatori sanitari.

Figura 1. Infezioni da rosolia congenita per anno e per classificazione. Italia 2005-2015

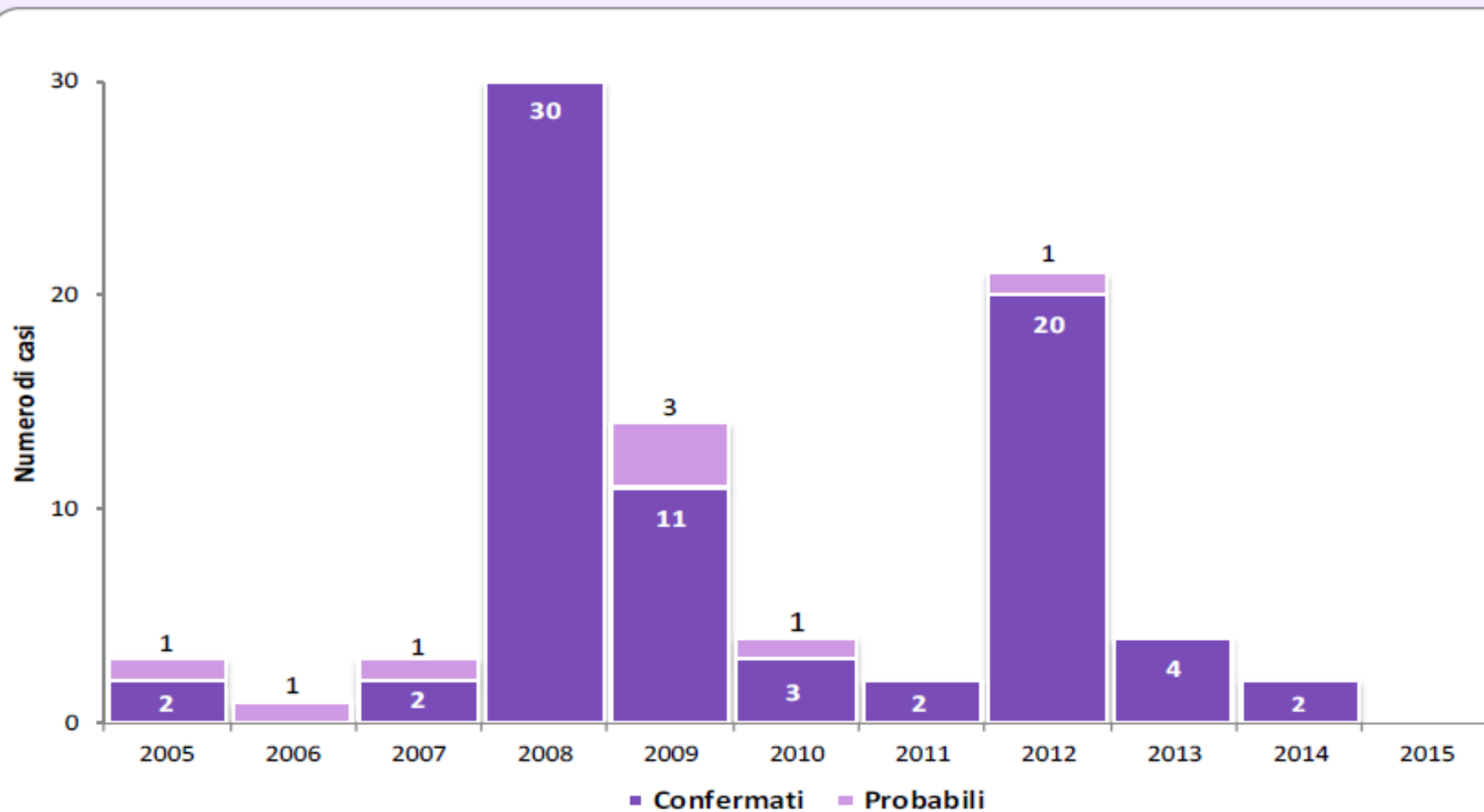
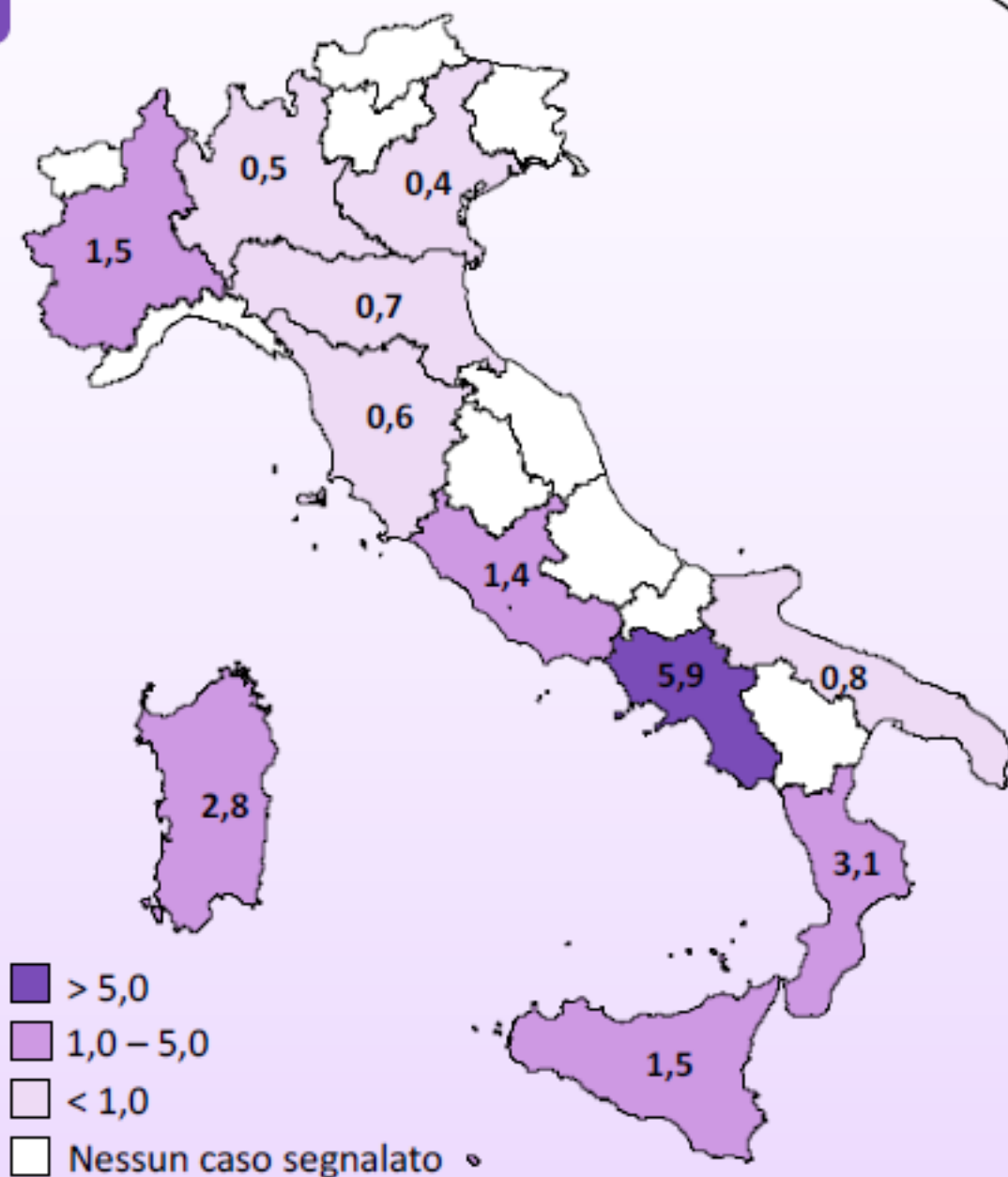


Tabella 1. *Casi di Rosolia congenita per Regione/P.A., 2005-2015*

Regione	N. casi
Piemonte	6
Lombardia	5
Veneto	2
Emilia-Romagna	3
Toscana	2
Lazio	8
Campania	37
Puglia	3
Calabria	6
Sicilia	8
Sardegna	4
Totale	84



Informazioni cliniche

Informazioni sul quadro clinico sono disponibili per 78 degli 84 casi probabili/confermati segnalati.

Almeno una manifestazione clinica è riportata in **62** bambini. Di seguito i sintomi più frequentemente riportati:

- Cardiopatia congenita (43 bambini)
- Cataratta (13 bambini)
- Microcefalia (11 bambini)
- Sordità/ipoacusia (29 bambini)
- Meningoencefalite (11 bambini)

Ventuno bambini hanno difetti multipli a carico dell'apparato cardiaco, visivo o uditivo.

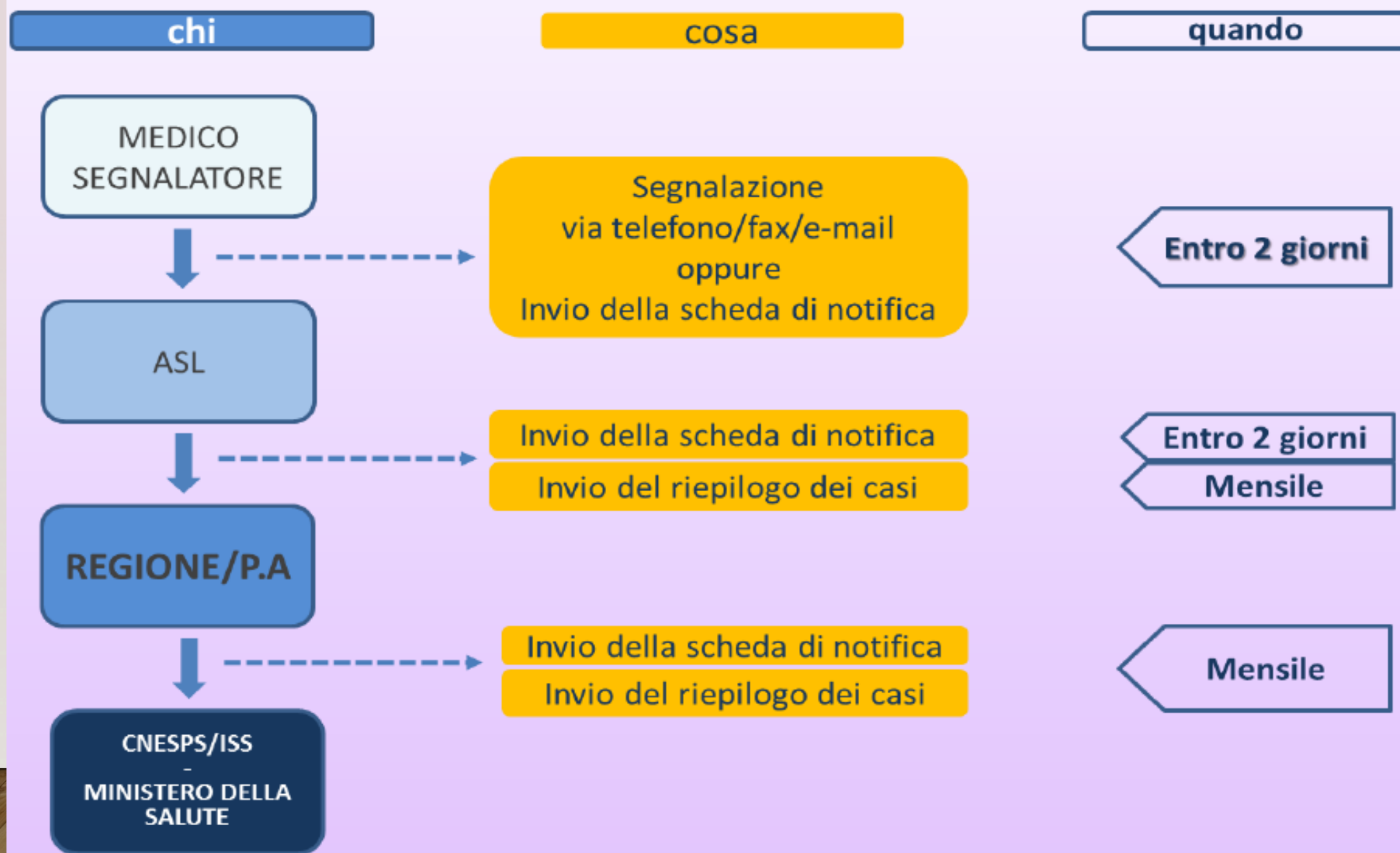
Sedici bambini risultano asintomatici: si tratta di casi con conferma di laboratorio e correlazione epidemiologica.

Il Sistema di Sorveglianza della rosolia congenita e in gravidanza

In Italia la sindrome/infezione da rosolia congenita e la rosolia in gravidanza sono incluse tra le malattie infettive soggette a notifica obbligatoria di classe III dal 1° gennaio 2005.

Nel mese di luglio 2013 è stata emanata una nuova circolare che, in accordo con le raccomandazioni del PNEMoRc 2010-2015, riporta le definizioni di caso 2012 della Commissione Europea e aggiorna le procedure di ricerca, notifica, monitoraggio e isolamento dei casi di infezione da rosolia congenita e in gravidanza.

Di seguito è riportato il flusso di segnalazione dal livello locale al livello centrale.



La scheda di notifica di rosolia congenita 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).

La scheda di notifica di rosolia in gravidanza va compilata per:

qualsiasi donna gravida con rosolia possibile, probabile o confermata sulla base di segni/sintomi, di esami di laboratorio o di un collegamento epidemiologico.

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 collegamento epidemiologico con un caso confermato di rosolia. Ovviamente tali casi vanno seguiti dal punto di vista clinico, ma non rientrano nel sistema di notifica.

Definizioni di caso

Criteri clinici

Qualsiasi donna in gravidanza che presenti una manifestazione acuta di esantema maculopapulare generalizzato

E

almeno una delle seguenti cinque manifestazioni:

- adenopatia cervicale,
- adenopatia suboccipitale,
- adenopatia retroauricolare,
- artralgia,
- artrite.

Criteri di laboratorio

Criteri di laboratorio per la conferma del caso

Almeno uno dei seguenti criteri:

- isolamento del virus della rosolia a partire da un campione clinico,
- identificazione dell'acido nucleico del virus della rosolia in un campione clinico,
- sieroconversione o aumento di almeno 4 volte del titolo anticorpale di IgG rosolia-specifiche nel siero o nella saliva,
- presenza di IgM specifiche associata a IgG virus-specifiche a bassa avidità.

Criteri di laboratorio per un caso probabile:

- presenza di anticorpi IgM rosolia-specifici.

Criteri epidemiologici

Correlazione epidemiologica con un caso confermato.

Classificazione dei casi di rosolia

Caso possibile

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri clinici.

Caso probabile

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri clinici e almeno uno dei seguenti due criteri:

- una correlazione epidemiologica,
- i criteri di laboratorio per un caso probabile.

Caso confermato

Qualsiasi donna che soddisfi i criteri di laboratorio per la conferma del caso e che non sia stata vaccinata di recente (da 6 giorni a 6 settimane prima della comparsa dell'esantema).

In caso di vaccinazione recente, qualsiasi persona in cui venga individuato il ceppo selvaggio del virus della rosolia.

Rosolia in gravidanza

In collaborazione con:



Ministero della Salute

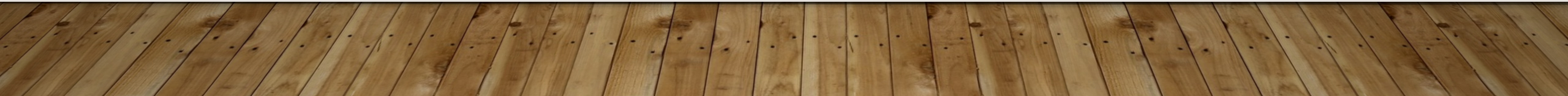
Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

22 Novembre 2016

GRAVIDANZA

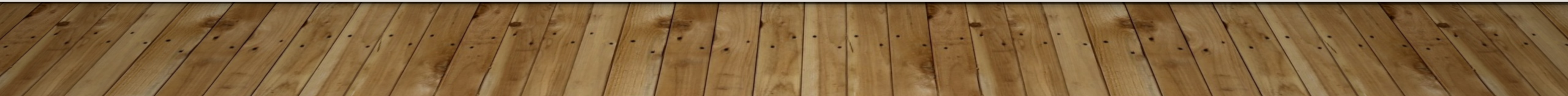
L'assistenza in gravidanza alla donna con HIV deve essere prestata da un gruppo multidisciplinare che, oltre all'infettivologo, l'ostetrico e il pediatra, deve avvalersi della collaborazione di altre figure specialistiche. Tra queste, rivestono un ruolo di particolare importanza lo psicologo, l'assistente sociale, gli interpreti o i mediatori culturali ed eventualmente esperti facenti parte di associazioni di persone con HIV



Valutazione pre-concezionale in donna HIV negativa con partner HIV positivo

In caso di partner HIV positivo di donna HIV negativa è raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione in caso di viremia HIV rilevabile (>50 copie/mL) o di altre infezioni sessualmente trasmissibili, sia in termini di protezione dei rapporti, sia di trattamento del partner positivo.

In caso di gravidanza si raccomanda la ripetizione del test HIV una volta a trimestre (e comunque prima della 36 settimana)



Valutazione pre-concezionale in donna in età fertile con infezione da HIV e con desiderio di maternità

E' necessario discutere gli aspetti legati a:

1. Trasmissione di HIV con particolare riferimento all'accertamento e/o alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto e alla trasmissione verticale; possibilità e rischi legati a una sovra-infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;
2. Infezioni sessualmente trasmissibili, prescrivendo accertamenti mirati;
3. Eventuali coinfezioni, in particolare con virus epatitici.

E' necessario effettuare ricerca di anticorpi anti HIV nei figli precedenti mai testati per HIV

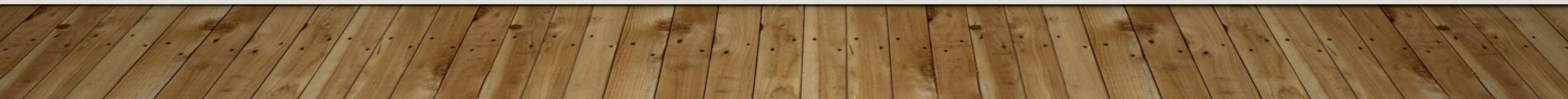


Tabella 1a - Valutazione infettivologica pre-concezionale in donne con infezione da HIV.

- | |
|--|
| |
| <ul style="list-style-type: none">• Eseguire l'inquadramento clinico, immunologico e virologico per HIV (incluse infezioni opportunistiche e relativa profilassi/terapia; cellule T CD4+; HIV RNA e genotipizzazione per mutazioni associate a resistenza); HLA B57 01 se non disponibile.• Informare sullo svolgimento, efficacia, rischi e benefici del trattamento antiretrovirale (cART) al di fuori e in gravidanza; informare sul rischio di cambi di terapia in gravidanza.• Eseguire TORCH (Toxo + Rosolia + Citomegalovirus + Herpes 1-2).• Proporre vaccinazione contro rosolia e varicella in assenza di protezione anticorpale e consigliare norme comportamentali se mai esposta a Toxoplasma.• Proporre vaccinazioni raccomandate per soggetti HIV+ (vedi capitolo specifico) se non controindicate in epoca peri-concezionale/gravidanza. |

Tabella 1b - Valutazione ostetrica pre-concezionale in donne con infezione da HIV.

- | |
|---|
| |
| <ul style="list-style-type: none">• Discutere aspetti legati alla riproduzione e alla modalità di concepimento.• Valutare l'eventuale necessità di procreazione medica assistita (PMA).• Identificare e correggere eventuali trattamenti controindicati e i fattori di rischio per patologie ed esiti avversi della gravidanza.• Informare e proporre interventi su uso di alcol, fumo, sostanze d'abuso.• Prescrivere integratori alimentari (es. acido folico).• Valutare e trattare altre patologie ginecologiche.• Eseguire PAP test e colposcopia ed eventuale ricerca e genotipizzazione HPV. |

Tabella 2 - Monitoraggio di HIV RNA in gravidanza.

CONDIZIONE	MONITORAGGIO
Se è già in terapia e con viremia < 50 copie/mL	• Ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto.
Se è già in terapia con viremia > 50 copie/mL, o in cambio terapia	• Mensilmente fino a viremia non rilevabile. • Due-quattro settimane dopo il cambio. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane.
Se con inizio della terapia in gravidanza	• Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto.

Tabella 3 - Monitoraggio ostetrico durante il secondo/terzo trimestre.

- | |
|--|
| |
| <ul style="list-style-type: none">• Eseguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune <i>routine</i> ecografica.• Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica.• Considerare (nonostante le evidenze non siano univoche) il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine.• Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permettenti (vedi oltre sezione parto).• Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo. |

Tabella 4 - Possibili scenari in gravidanza.

Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:

- Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione.
- La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa.
- In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci (considerare raltegravir); se HIV-RNA > 100.000 copie/mL, raltegravir raccomandato.

Donne già in trattamento al concepimento:

- Rivalutazione tempestiva del trattamento. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio complessivo di malformazioni (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) deve essere continuato.
- In ogni caso, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche.
- Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile.
- Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di T CD4+) proseguire il regime in corso monitorandone l'eventuale tossicità.
- Per le donne in mono- o duplice terapia con inibitori della proteasi o con altri regimi è raccomandato riportare ad un regime a 3 farmaci.

Tabella 5a - Come iniziare (Considerazioni sulla scelta dei farmaci/Farmaci consigliati).

- Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) o due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INT).
- Lo schema terapeutico alternativo include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).
- NRTI raccomandati: tenofovir/emtricitabina (maggiore potenza, entrambi attivi su HBV); possibile considerare abacavir/lamivudina se HIV-RNA < 100.000 cp/mL e se HLA-B-57 01 assente.
- IP: utilizzare in associazione a booster farmacologico con ritonavir. Raccomandati atazanavir/r o darunavir/r. Per quest'ultimo solo in situazioni particolari considerare la somministrazione due volte al dì
- IP alternativi: lopinavir/r
- INI: raltegravir. In particolare va utilizzato laddove è richiesta rapida soppressione della carica virale o in caso di possibile intolleranza/tossicità a regimi comprendenti IP/r.
- INI alternativi: dolutegravir.
- NNRTI: efavirenz: non iniziare nelle prime sei settimane di sviluppo embrionale. Nevirapina: non iniziare se T CD4+ > 250 cellule/ μ L o in caso di epatopatia preesistente (aumentato rischio di epatotossicità e rash grave).
- NNRTI alternativi: rilpivirina.

Tabella 6 - Modalità di parto.

GESTIONE INFETTIVOLOGICA E OSTETRICA

Donne in terapia antiretrovirale:

Modalità del parto: - Parto vaginale se HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) e cellule T CD4+ >200 cell/ μ L da almeno 4 settimane e se le condizioni ostetriche lo consentono.

Evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). Evitare l'episiotomia di *routine* e limitare l'utilizzo di ventosa ostetrica.

Non controindicazione al parto vaginale in caso di coinfezione HIV/HCV.

Aspetti terapeutici: - Per le donne già in trattamento antiretrovirale e con RNA stabilmente non rilevabile la aggiunta di zidovudina ev intrapartum al regime in corso non è raccomandata.
- Se HIV-RNA rilevabile, raccomandata zidovudina in infusione ev proseguendo i restanti farmaci *ante partum* secondo gli orari previsti, compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo in termini di trasmissione e potenziale selezione di ceppi resistenti nella madre

Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL:

Modalità del parto: - Taglio cesareo

Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare cART (selezionare per rapidità di abbattimento virale, potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate "residui terapeutici" a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Taglio cesareo elettivo. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale.

- Donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare cART.

In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev.

Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.

Tabella 7- Rottura prematura membrane (PROM).

PROM $\geq$ 37 sett.	- Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.
PROM 34-37 sett.	- Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l'induzione del travaglio. - Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.
PROM < 34 sett.	- Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo.
In caso di insorgenza di travaglio > 34 - < 37 sett. a membrane integre:	- Valutazione multidisciplinare del timing e modalità del parto.
NB: Consigliata profilassi antibiotica perioperativa in caso di taglio cesareo, rottura prematura delle membrane e parto per via vaginale con episiotomia estesa o lacerazione vaginale.	

Tabella 8- Valutazione postpartum.

Trattamento	- Visto il criterio generale di raccomandazione della cART in tutte le persone con HIV adulte va sempre raccomandata la prosecuzione del trattamento nel <i>post-partum</i> (vedi i regimi raccomandati per l'inizio della cART, Tabella 2 a)
Allattamento	Evitare l'allattamento materno, in accordo con le linee guida dei paesi dove l'allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.
Contraccezione	Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.
Vaccinazioni	Vaccinazione anti-rosolia e anti varicella, anti epatite B se non protetta nelle donne suscettibili.

EPATITE C

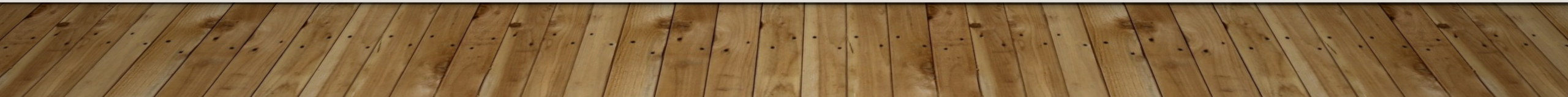
Diagnosi e definizione di infezione:

Acuta:

- i primi 6 mesi dopo esposizione a HCV.
- Asintomatica nel 75% dei casi. Quando i sintomi si verificano, essi includono dolore addominale, nausea, perdita di peso, ittero o malessere.
- Il 15% degli individui infetti eliminano il virus spontaneamente entro 6 mesi dall'infezione

Cronica:

- il virus non viene eliminato e viene ospitato in corpo per il resto della vita.
- Esso è responsabile della morbidità e mortalità per HCV.
- Asintomatico, sebbene può danneggiare progressivamente il fegato con serie conseguenze.
- Il 15-30% dei pazienti con infezione HCV cronica sviluppano cirrosi entro 20 anni.
- Il 27% di essi con cirrosi svilupperanno carcinoma epatocellulare (HCC) entro 10 anni. Quest'ultimo è la prima causa di morte da infezione HCV.

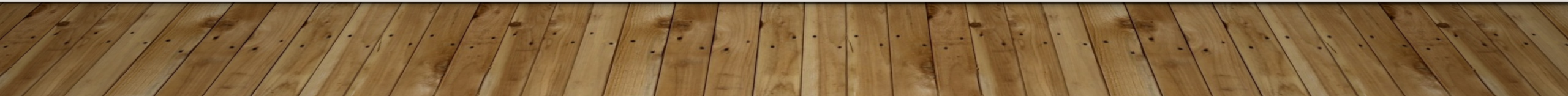


La prima raccomandazione è quella di sottoporre le donne con aumentato rischio per l'epatite C a **screening per anticorpi anti-HCV**.

- uso di droghe iniettabili (anche un solo episodio)
- pazienti sottoposti ad emodialisi
- pazienti con transaminasi ALT (o GPT) elevata
- soggetti trasfusi con concentrati di fattori della coagulazione prima del 1987
- soggetti trasfusi con componenti del sangue o trapiantati con organi solidi prima del 1992
- soggetti esposti a sangue di individui HCV positivi o di individui ad alto rischio di essere HCV positivi
- nati da madri HCV-RNA positive
- conviventi di soggetti HCV positivi.

Gravide con HCV:

- Dovranno astenersi dall'alcol
- L'uso del farmaco DAA (direct-acting antiviral) è limitato in sede di ricerca clinica o nel postpartum
- L'amniocentesi è raccomandata più del prelievo dei villi coriali
- Escludere taglio cesareo con sola indicazione Epatite C
- Evitare monitoraggio fetale interno, rottura delle membrane prolungata e episiotomia



La diagnosi di infezione HCV dipende dalla rivelazione degli anticorpi anti-HCV e HCV RNA.

- Se i risultati iniziali sono **negativi**, lo screening HCV dovrebbe essere ripetuto in gravidanza nelle donne con persistenti/nuovi fattori di rischio per infezione da HCV (esempio: nuovo o continuo uso di droghe iniettate o intranasali)
- Quando il risultato è **positivo**: infezione HCV attiva (acuta o cronica) o infezione passata risolta o falso positivo.

Se è positivo eseguire **PCR**, test quantitativo dell'acido nucleico per HCV RNA:

1. con HCV RNA nel sangue: infezione attiva (1-3 settimane dopo l'esposizione)
2. in una paziente con HCV RNA negativa entro gli ultimi sei mesi ma con riscontro di positività virale: infezione acuta da HCV confermata
3. quando una paziente non ha testato precedentemente l'epatite C tramite anticorpi anti-HCV e HCV RNA non è possibile basarsi sul risultato positivo del test per distinguere la forma acuta da quella cronica.

In presenza di una donna che potrebbe essere stata esposta al virus HCV negli ultimi mesi con test *negativo* per gli anticorpi anti-HCV, eseguire comunque PCR perchè la paziente potrebbe non essere ancora *sieroconvertita*.

Test di laboratorio di base dovrebbero includere: bilirubina, ALT, aspartato aminotransferas (AST), albumina, piastrine, tempo di protrombina.

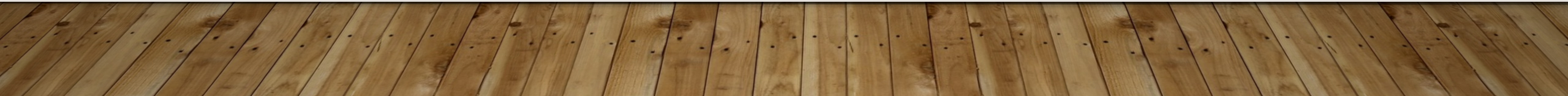
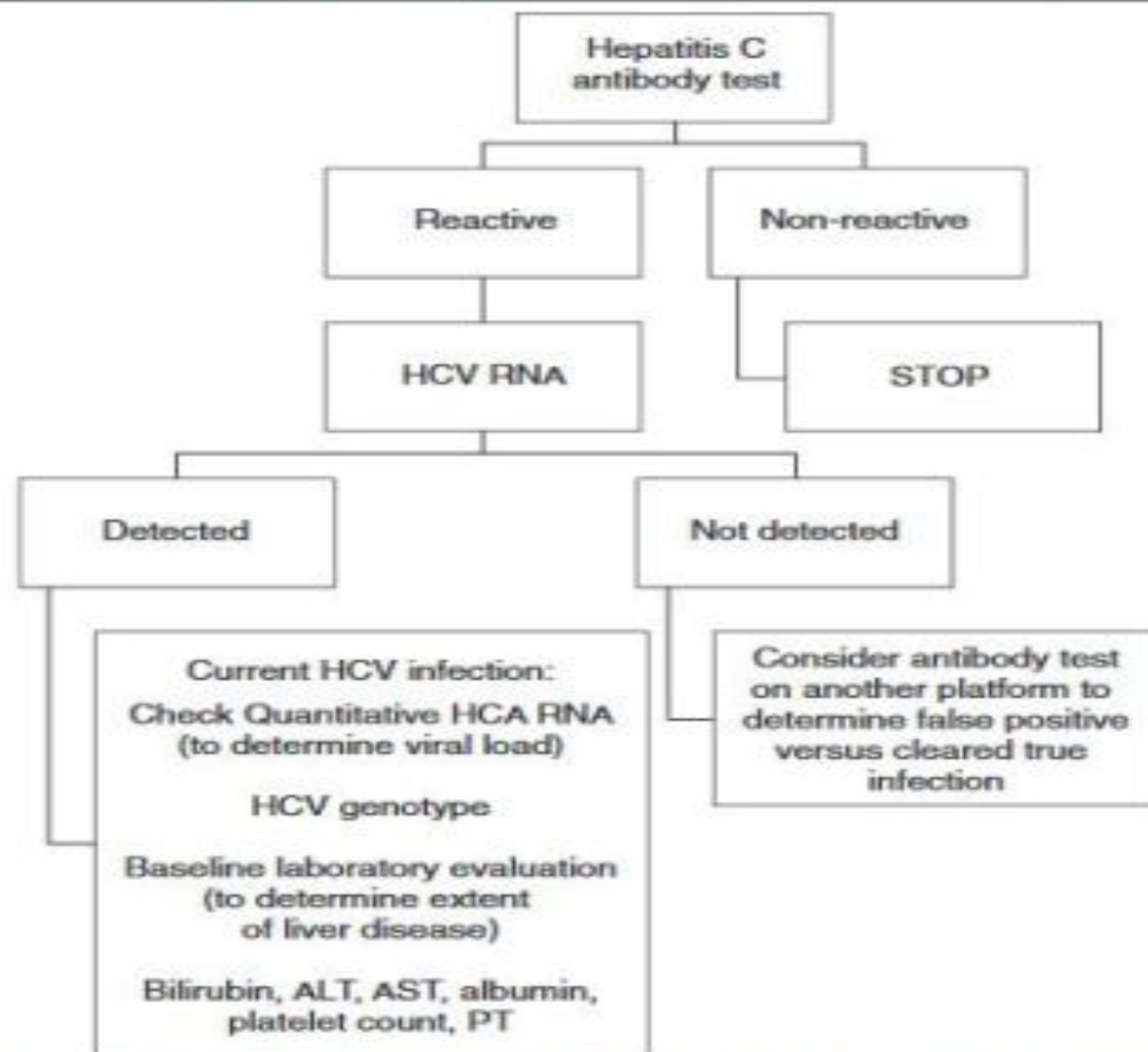


FIGURE 3

Recommended testing sequence for identifying current hepatitis C virus infection



Recommended testing sequence for identifying current hepatitis C virus (HCV) infection. Modified from Centers for Disease Control and Prevention.

Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0507a2.pdf>.³⁶

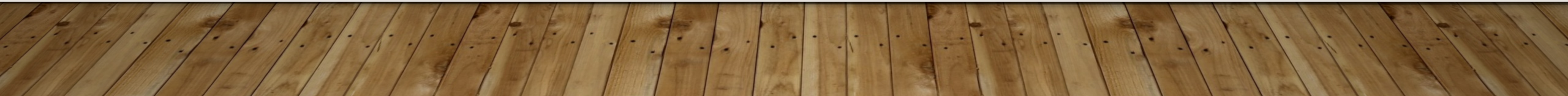
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; PT, prothrombin time.

Society for Maternal-Fetal Medicine. HCV in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017.

Allattamento

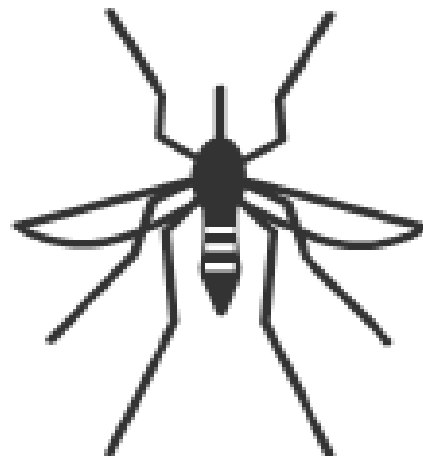
L'allattamento non sembra essere responsabile della trasmissione verticale dell'infezione in caso di HCV.

Le raccomandazioni CDC suggeriscono di astenersi allo stesso in caso di ferite sanguinanti dei capezzoli o co-infezione da HIV.





VIRUS ZIKA



Virus Zika isolato nel 1947 da una scimmia nel bosco Zika in Uganda durante uno studio sull'infezione da virus della febbre gialla

2007-2008 focolai epidemici in diversi paesi africani (Senegal) e asiatici

2013 Polinesia francese

Marzo 2015 registrati i primi casi in Brasile

Gennaio 2016: il virus sta circolando in più di 20 Stati con una stima di 2-4 milioni di individui infettati (WHO)

LA ZANZARA *Aedes Aegypti*

Solo le zanzare femmine pungono

Pungono in genere durante il giorno (spt la mattina presto e al tramonto)

Vengono attratte primariamente dall'anidride carbonica

Si ritiene che gli indumenti di colori chiari siano meno attraenti per le zanzare

Non vi è rischio di trasmissione sopra i 2000 metri di altitudine

La zanzara contrae un virus (Zika, dengue o altri) quando punge una persona infetta

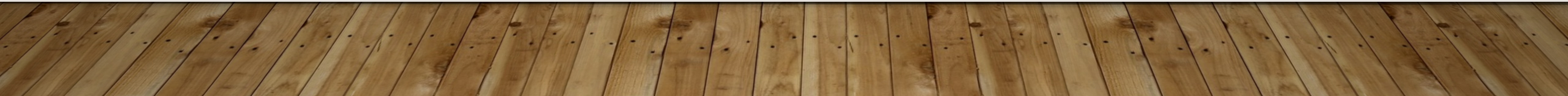
Il virus impiega 5-7 giorni per replicarsi nella zanzara

Il virus arriva nelle ghiandole salivari della zanzara: trasmesso il virus alla persona che
punge

Una stessa zanzara infetta può infettare varie persone

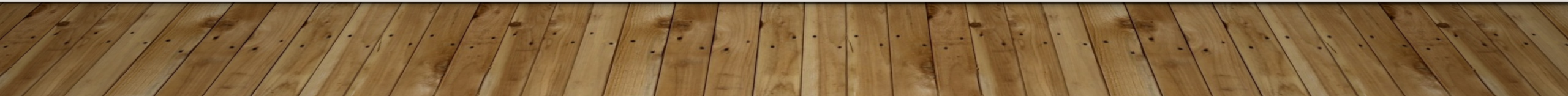
Trasmissione

- Sono state identificate ulteriori modalità di trasmissione.
- La trasmissione perinatale può verificarsi molto probabilmente per via trans-placentare o durante il parto nel caso in cui la madre sia infetta.
- Esiste un rischio potenziale di trasmissione del virus Zika attraverso le trasfusioni di sangue, il trapianto di cellule staminali emopoietiche, la donazione di sperma ed il trapianto di organi, anche se attualmente non è stato segnalato alcun caso dovuto a tali modalità di trasmissione.
- Attualmente non è stata documentata la trasmissione del virus Zika attraverso la saliva, l'urina o l'allattamento materno.



Diagnosi

- La diagnosi della malattia da virus Zika è principalmente basata sull'identificazione dell'RNA virale da campioni clinici in pazienti nella fase acuta della malattia.
- Il periodo viremico è di breve durata, permettendo l'identificazione diretta del virus in campioni di siero/sangue/plasma nei primi 3-5 giorni successivi all'insorgenza dei sintomi. L'RNA del virus Zika è stato identificato nell'urina fino a 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi della malattia.
- Dal quinto giorno successivo all'insorgenza della sintomatologia, possono essere effettuate indagini sierologiche per identificare gli anticorpi IgM e IgG specifici per Zika; si raccomanda di valutare la sieroconversione o l'aumento di almeno quattro volte del titolo anticorpale di anticorpi specifici per Zika in coppie di campioni di siero raccolti a distanza di 2-3 settimane, e di confermare con test di neutralizzazione eventuali risultati positivi.

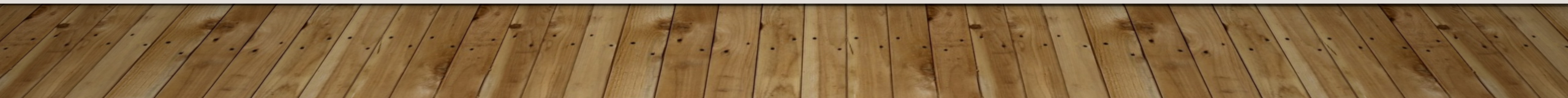


Gestione dei casi e trattamento

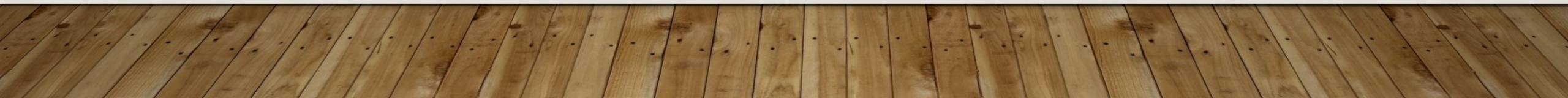
- Non esiste alcun vaccino o trattamento profilattico specifico.
- La diagnosi clinica differenziale deve essere considerata come pure una possibile co-infezione con altre malattie trasmesse da vettori, quali dengue, chikungunya e malaria.
- Il trattamento è sintomatico e basato principalmente sulla terapia antidolorifica, antipiretica e antistaminica per ridurre il prurito causato dall'eritema cutaneo.
- È sconsigliato il trattamento con acido acetil-salilico e antinfiammatori non steroidei a causa di un possibile aumento del rischio di sindrome emorragica segnalata in altri flavivirus e del rischio di sindrome di Reye successivo all'infezione virale in bambini ed adolescenti.
- Il personale sanitario deve raccomandare ai pazienti infetti da virus Zika di evitare le punture di zanzara durante la prima settimana di malattia, soprattutto nel periodo da maggio a ottobre, utilizzando misure di prevenzione quali uso di zanzariere, applicazione di repellenti, utilizzo di abiti coprenti, schermi a porte e finestre.
- il personale sanitario dovrebbe fare attenzione alla possibile comparsa di sindromi neurologiche (SGB e altre sindromi neurologiche quali paralisi flaccida acuta, mielite, meningite, meningoencefalite) ed altre possibili complicazioni causate dall'infezione da virus Zika che attualmente non sono ancora state descritte in letteratura scientifica, così come a presentazioni cliniche atipiche fra gruppi a rischio (es. bambini, anziani, pazienti immunocompromessi e pazienti con anemia falciforme).

ECOGRAFIA

- ecografia per evidenziare eventuali anomalie fetali fra la 18a e la 20a settimana di gestazione o al più presto, nel caso che si presentino alla prima visita dopo la 20a settimana.
- Durante l'ecografia dovrà essere esaminato con cura il sistema nervoso centrale per evidenziare qualsiasi anomalia, incluso microcefalia e altre deformità strutturali intracraniche.
- Si raccomanda di ripetere l'ecografia alla fine del secondo o all'inizio del terzo trimestre, preferibilmente fra la 28a e la 30a settimana di gravidanza, per identificare l'eventuale microcefalia fetale e/o altre anomalie cerebrali.
- L'ecografia deve essere mirata ad identificare anomalie fetali cerebrali incluso microcefalia, ventricolomegalia, calcificazioni intracraniche, solchi e circonvoluzioni cerebrali anomali, atrofia cerebrale, anomalie del corpo calloso, microftalmia e calcificazione oculare.

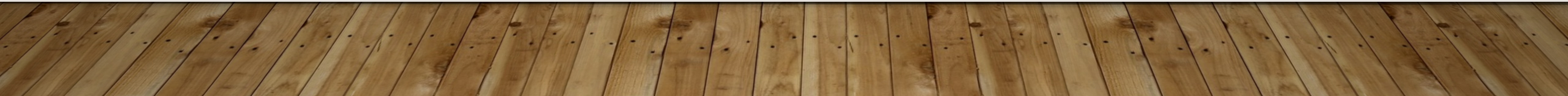


- l'OMS suggerisce di sospettare la microcefalia nei feti con circonferenza cranica inferiore di due deviazioni standard alla media per quell'età gestazionale.
- Una circonferenza cranica inferiore di 5 deviazioni standard alla media per quell'età gestazionale è un indicatore di grave riduzione delle dimensioni intracraniche, ed è possibile effettuare una diagnosi di microcefalia con un livello di confidenza ragionevole.



L'amniocentesi può essere presa in considerazione per le donne con risultati negativi al test per virus Zika ma con ecografia che evidenzia anomalie cerebrali nel feto, per effettuare uno screening delle anomalie genetiche ed infezioni congenite, incluse da virus Zika.

Deve comunque essere effettuata dopo la 15a settimana di gestazione.



INFEZIONE CONGENITA

Marzo 2015-Marzo 2016 più di 5000 casi di microcefalia tra i neonati di madre brasiliana con infezione da Zika Virus (aumento di 20 vv casi rispetto agli anni precedenti)



Rischio di microcefalia associata a infezione da Zika virus contratta nel I trimestre è circa 1%

Il centro Europeo di Controllo delle Malattie (Ecdc) ha emanato una nota sul virus, sconsigliando alle donne incinte i viaggi nei paesi colpiti

LESIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

MICROCEFALIA

Circonferenza cranica > 2 deviazioni standard al di sotto della media per età gestazionale o < 3° centile

CALCIFICAZIONI INTRACRANICHE

Periventricolari, parenchimali, aree del talamo e dei gangli della base

VENTRICOLOMEGALIA

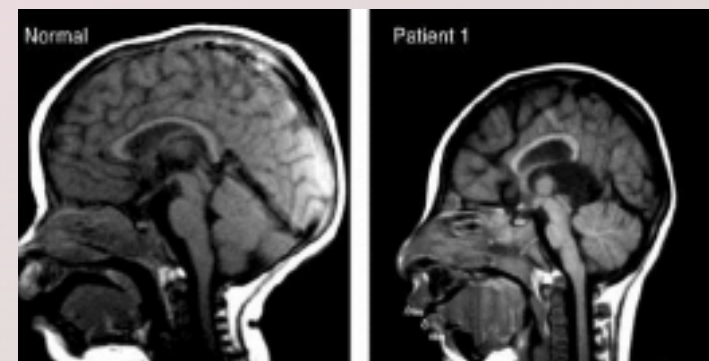
Secondaria ad atrofia corticale/subcorticale

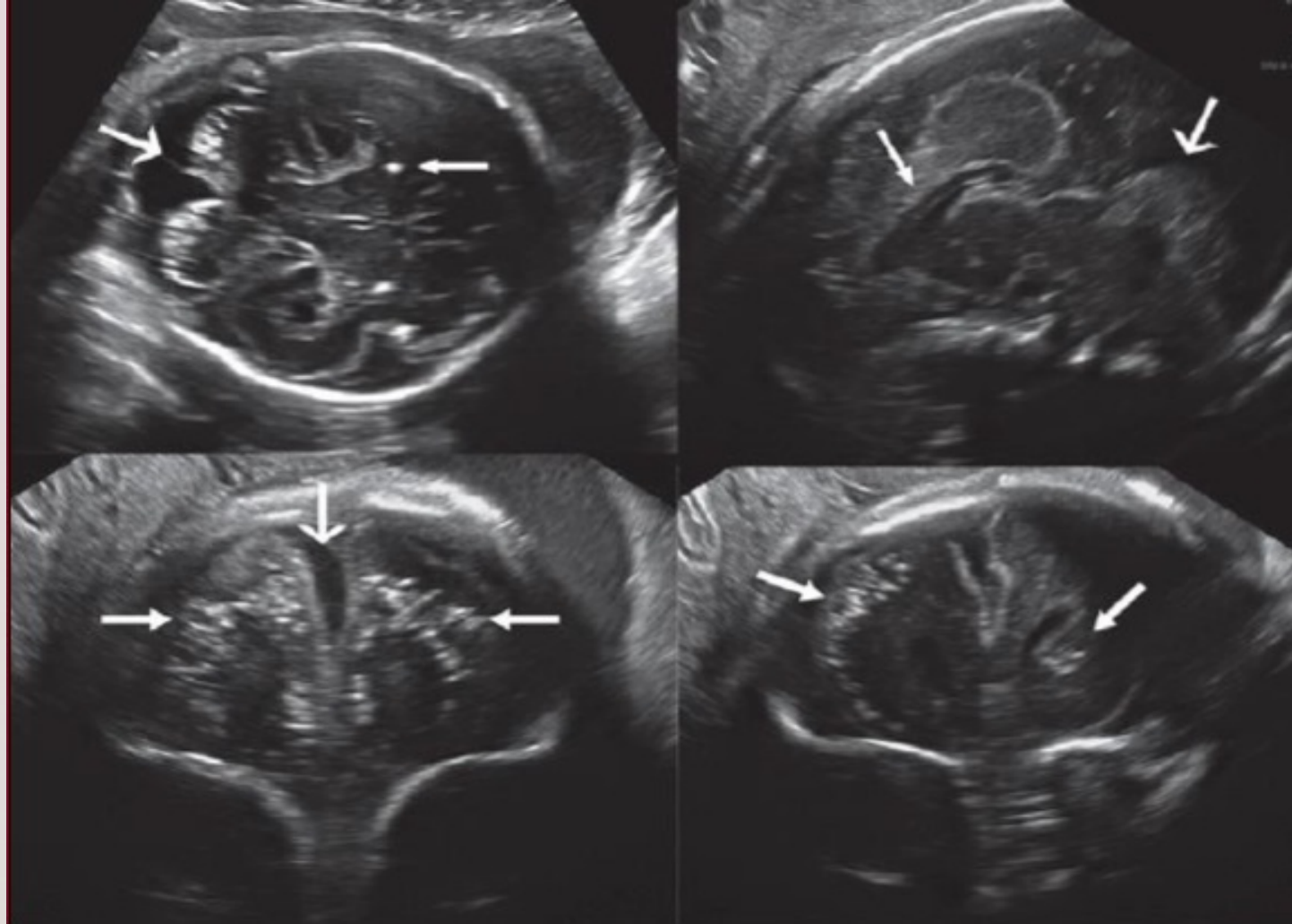
LESIONI OCULARI *(anomalie del nervo ottico)*

RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE

INSUFFICIENZA PLACENTARE

IDROPE/ MORTE FETALE





(a) Transabdominal axial ultrasound image shows cerebral calcifications with failure of visualization of a normal vermis (large arrow). Calcifications are also present in the brain parenchyma (small arrow). (b) Transvaginal sagittal image shows dysgenesis of the corpus callosum (small arrow) and vermis (large arrow). (c) Coronal plane shows a wide interhemispheric fissure (large arrow) due to brain atrophy and bilateral parenchymatic coarse calcifications (small arrows). (d) Calcifications are visible in this more posterior coronal view and can be seen to involve the caudate (arrows).

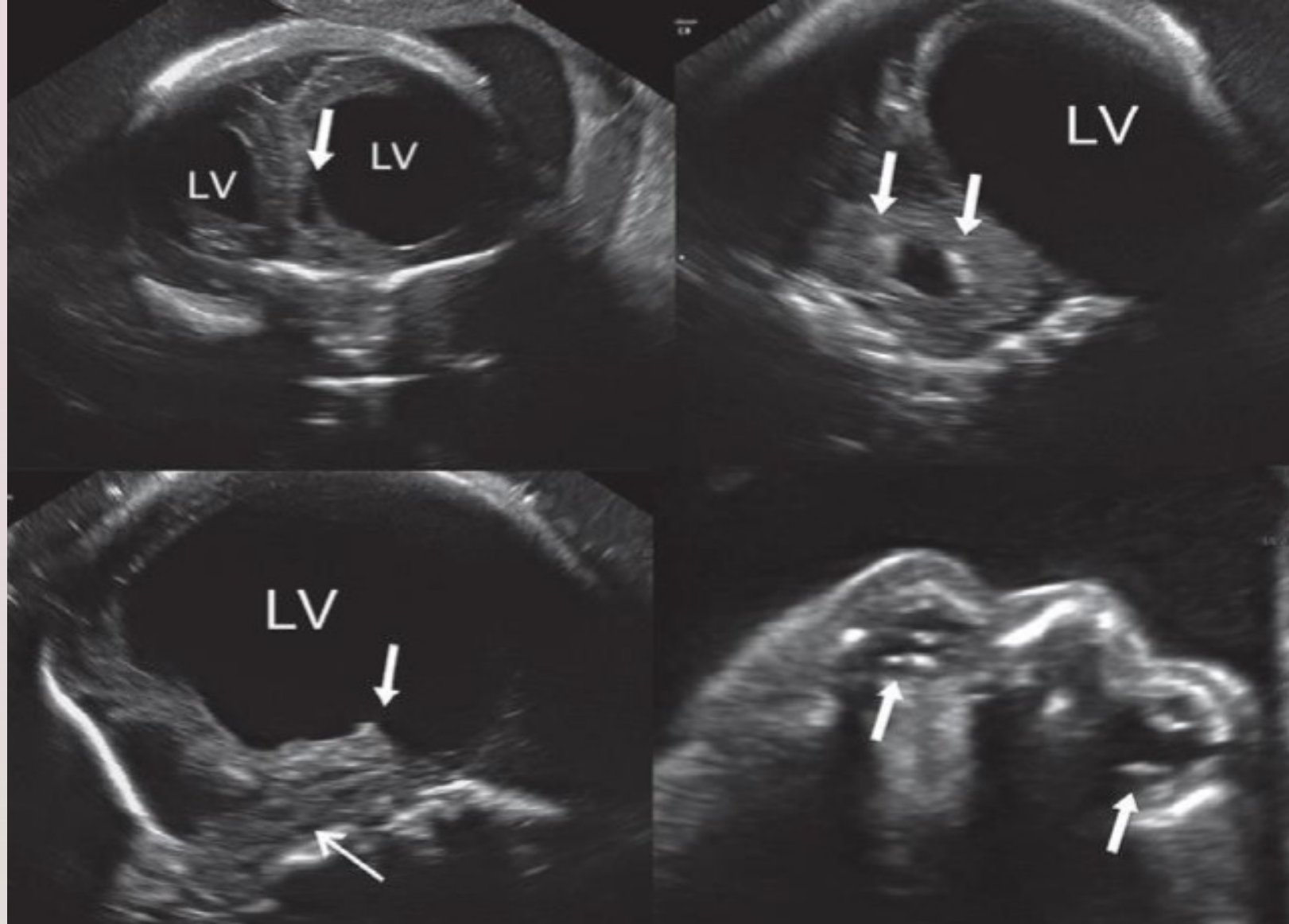


Figure 2 Case 2: (a) Anterior coronal view shows severe asymmetric ventriculomegaly with cystic formation (arrow). (b) Posterior horn of the lateral ventricle (LV) in coronal view is dilated. Note calcifications in the fourth ventricle (arrows). (c) The thalamus is absent (arrow) and the brainstem and pons are thin and difficult to visualize (sagittal view). (d) Axial view shows calcifications in both eyes (arrows). Note that the proximal eye is very small and lacks normal anatomic landmarks.

Donne che si sono recate durante la gravidanza in un paese con trasmissione di virus Zika in corso

Durante la prima visita prenatale:

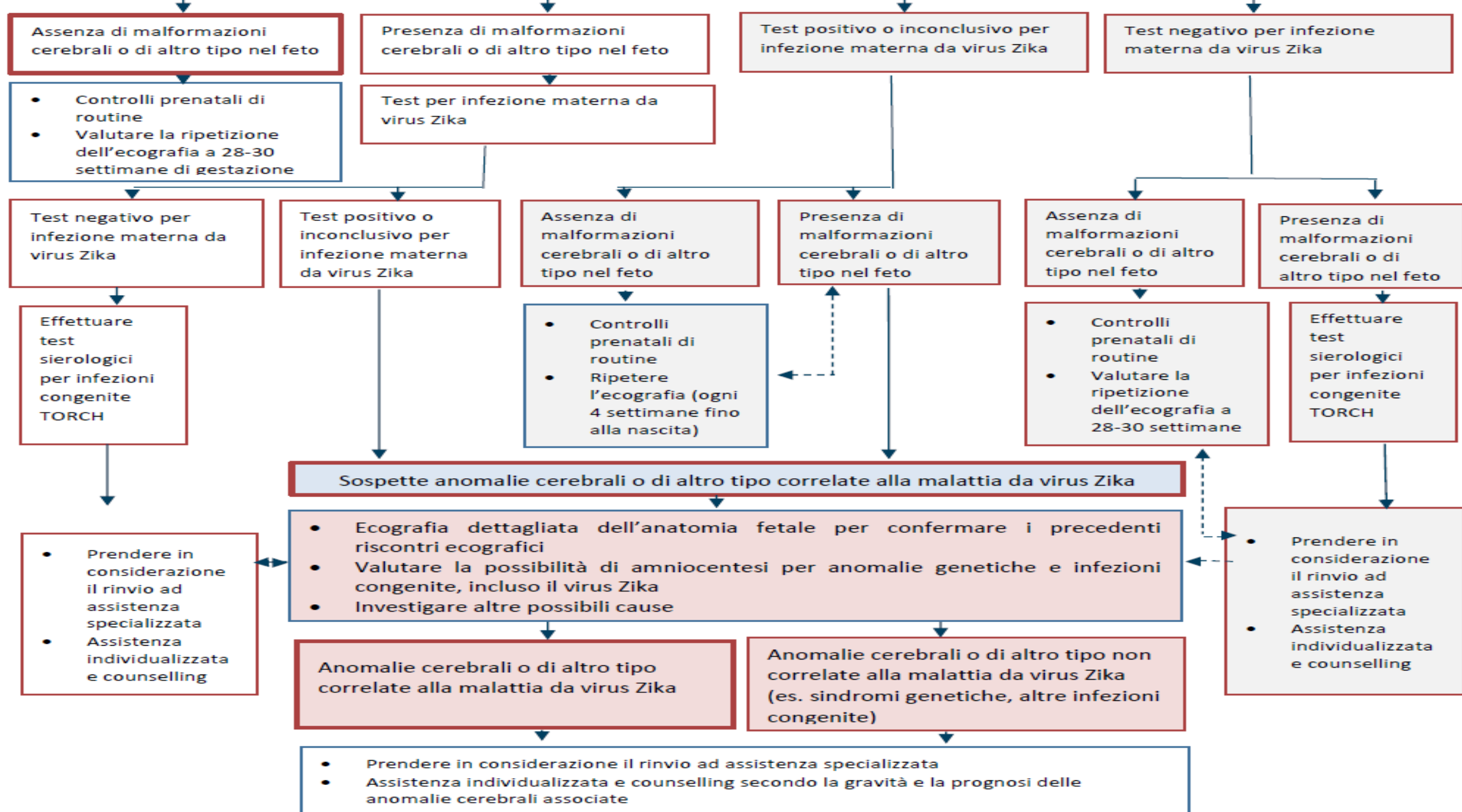
- Verificare l'anamnesi di viaggi recenti
- Valutare l'eventuale sintomatologia da malattia da virus Zika durante il viaggio o le prime due settimane dopo il ritorno
- Informare sui possibili sintomi causati dalla malattia da virus Zika e sulla necessità di segnalarli immediatamente se e quando dovessero manifestarsi
- Informare sulla attuale mancanza di certezze relativamente all'infezione da virus Zika e sul possibile impatto sulla gravidanza

La donna in gravidanza NON riferisce sintomatologia collegata a malattia da virus Zika

- Test di routine prenatali incluse le ecografie
- Se la prima visita prenatale avviene prima della 18^a settimana, valutare la possibilità di effettuare in quell'occasione l'ecografia per la morfologia fetale e la valutazione della settimana di gestazione
- Effettuare l'ecografia per la valutazione morfologica alla 18^a-20^a settimana oppure durante la prima visita ginecologica se avviene dopo la 20^a settimana

La donna in gravidanza riferisce sintomatologia collegata a malattia da virus Zika

- Test per l'infezione da virus Zika nella madre
- Trattamento sintomatico (se necessario) e counselling
- Se la prima visita prenatale avviene prima della 18^a settimana, valutare la possibilità di effettuare in quell'occasione l'ecografia per la morfologia fetale e la valutazione della settimana di gestazione
- Effettuare l'ecografia per la valutazione morfologica alla 18^a-20^a settimana oppure durante la prima visita ginecologica se avviene dopo la 20^a settimana



VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA

Tabella 1: Raccomandazioni per la vaccinazione in gravidanza

VACCINI CONSIGLIATI DI ROUTINE IN GRAVIDANZA		
Vaccini inattivati	Raccomandazione	Note
vaccino influenzale	Consigliato per tutte le donne in gravidanza, in qualsiasi fase della gravidanza, in particolare quelle che saranno nel secondo o terzo trimestre di gravidanza durante la stagione influenzale.	Vi è evidenza dagli studi clinici e studi osservazionali che non vi è alcun aumento del rischio di difetti congeniti o effetti negativi per il feto di donne che sono state vaccinate contro l'influenza durante la gravidanza. La vaccinazione protegge sia la madre, in quanto la gravidanza aumenta il rischio di una forma grave e complicata di influenza, sia il suo bambino appena nato nei primi mesi dopo la nascita.
Difterite, tetano-pertosse (dTap)	dTap è raccomandato come singola dose durante il terzo trimestre di ogni gravidanza (27-32 settimane)	La vaccinazione contro la pertosse durante il terzo trimestre di gravidanza si è dimostrata essere più efficace nel ridurre il rischio di pertosse neonatale rispetto alla materna dopo il parto. Gli studi effettuati non hanno evidenziato un aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza legati alla vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza.

VACCINI NON ROUTINARIAMENTE RACCOMANDATI IN GRAVIDANZA

vaccini batterici inattivati	Raccomandazione	Note
vaccino contro difterite-tetano (dt)	Non raccomandato di routine Può essere dato in determinate circostanze, come ad esempio per la gestione di una ferita a rischio di tetano	Il vaccino anti tetanico e il vaccino antidifterico sono stati ampiamente utilizzati nelle donne in gravidanza senza un aumento del rischio di anomalie congenite nei feti di donne che erano stati vaccinati durante la gravidanza.
vaccino colera (orale)	Non consigliato di routine	Ci sono dati limitati sulla sicurezza del vaccino del colera orale in gravidanza.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) vaccino	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia invasiva da Hib (ad esempio con asplenia)	I dati disponibili sono limitati, ma suggeriscono che è improbabile che l'uso del vaccino Hib in donne in gravidanza abbia effetti negativi sulla esiti della gravidanza.
vaccini meningococcico coniugato (MenC-MenACWY)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia invasiva meningococcica	Ci sono dati limitati sulla sicurezza dei vaccini coniugati meningococcici in gravidanza. Dove clinicamente indicato, il vaccino meningococco coniugato (MenC-MenACWY) può essere somministrato a donne in gravidanza.
vaccino meningococcico B (MenB)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti

	invasiva meningococcica	negativi.
vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13)	Non consigliato di routine	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti negativi.
vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad aumentato rischio di malattia pneumococcica invasiva (IPD) (ad esempio con asplenia, immunocompromissione, cerebrospinale perdita di liquido) che non hanno ricevuto PPV23 negli ultimi 5 anni (e purché non hanno ricevuto 2 dosi precedenti)	PPV23 è stato somministrato in gravidanza, nel contesto di studi clinici con nessuna evidenza di effetti negativi; tuttavia, i dati sono limitati. Dove clinicamente indicato, PPV23 può essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile con fattori di rischio noti per IPD (compresi i fumatori) dovrebbero essere vaccinati prima della gravidanza, secondo le raccomandazioni .
Vaccino polisaccaridico contro il tifo (TyphimVi)	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza che viaggiano in paesi endemici dove la qualità dell'acqua e servizi igienico-sanitari è scadente	Non ci sono dati disponibili. La vaccinazione durante la gravidanza non è stata direttamente valutata, anche se è improbabile che possa provocare effetti negativi.

vaccini virali inattivati	Raccomandazione	Note
Vaccino dell'epatite A	Non raccomandata di routine può essere somministrato a donne in gravidanza suscettibili che viaggiano in zone di moderata ad alta endemicità o coloro che sono ad aumentato rischio di esposizione attraverso fattori di stile di vita, o in cui gli esiti gravi possono essere previsto (ad esempio preesistente malattia epatica)	Sono disponibili dati limitati. Epatite A vaccino deve essere somministrato a donne in gravidanza che sono non-immuni e ad aumentato rischio di epatite A.
Vaccino dell'epatite B	Non raccomandato di routine. Può essere somministrato a donne in gravidanza suscettibili, per le quali sarebbe altrimenti raccomandato, ad esempio, come profilassi post-esposizione in una donna incinta non immune con una significativa esposizione ad una fonte HBsAg-positiva	Sono disponibili dati limitati. Il vaccino per l'epatite B vaccino deve essere somministrato a donne in gravidanza che sono non-immuni e ad aumentato rischio per l'epatite B.
Vaccino per l'Encefalite giapponese (EG)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad alto rischio di contrarre EG	Sono disponibili dati limitati ed incerti L'infezione EG è associata ad aborto spontaneo, e le donne che sono ad alto rischio di EG dovrebbero essere valutate per la necessità di vaccinazione. Dove il rischio di malattia EG è alto, le donne in gravidanza devono essere vaccinati con il vaccino inattivato.
vaccino della poliomielite inattivato (IPV)	Non raccomandato di routine Può essere somministrato a donne in gravidanza ad alto	I dati disponibili limitati suggeriscono che è improbabile che l'uso del vaccino della poliomielite inattivato nelle donne

	rischio di esposizione al poliovirus (ad esempio, viaggi in paesi endemici)	in gravidanza abbia effetti negativi sull'esito della gravidanza. IPV deve essere somministrato a donne in gravidanza quando chiaramente indicato.
vaccino contro la rabbia	Può essere somministrato a donne in gravidanza, per i quali sarebbe altrimenti raccomandato (ad esempio profilassi post-esposizione).	I dati disponibili limitati suggeriscono che è improbabile che l'uso del vaccino contro la rabbia nelle donne in gravidanza abbia effetti negativi sull'esito della gravidanza La gravidanza non è mai una controindicazione alla vaccinazione antirabbica in situazioni in cui vi è un rischio significativo di esposizione (relative a occupazione o di viaggio), o dove c'è stata una potenziale esposizione al virus della rabbia.

VACCINI NON RACCOMANDATI IN GRAVIDANZA

vaccini virali inattivati	Raccomandazione	Note
Vaccino contro il Papillomavirus umano (HPV)	Non consigliato	Anche se la vaccinazione HPV non è raccomandata durante la gravidanza, le evidenze da studi clinici e dati limitati provenienti da studi osservazionali in cui vaccino contro l'HPV è stata inavvertitamente somministrato durante la gravidanza, indicano che non vi è alcun aumento del rischio di effetti negativi sul feto. In caso di gravidanza, il completamento di un corso di 3 dosi di vaccinazione deve essere posticipata fino a dopo il parto.
Vaccini vivi attenuati virali	Raccomandazione	Note
vaccino contro la febbre gialla	Non consigliato	Le donne in gravidanza devono essere avvisate di non andare in aree rurali endemiche per i febbre gialla. Tuttavia, quando viaggio in un paese a rischio è inevitabile, queste donne dovrebbero essere vaccinate. Il vaccino contro la febbre gialla è stato somministrato a un gran numero di donne in gravidanza senza esiti negativi.

VACCINI CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA

Vaccini vivi attenuati batteriche	Raccomandazione	Commenti
vaccino BCG	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Il vaccino BCG non ha dimostrato di causare danni al feto.
vaccino orale tifo	controindicato	Ci sono pochi dati disponibili (studi su animali), che suggeriscono che non vi è un aumento del verificarsi di danni al feto con vaccino orale vivo attenuato. E' preferibile utilizzare il vaccino inattivato polisaccaridico (vedi sopra).

Vaccini vivi attenuati virali	Raccomandazione	Note
Vaccino Morbillo-parotite-rosolia (MMR) o vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV)	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Nonostante le preoccupazioni che il virus vivo attenuato della rosolia possa causare anomalie congenite, il vaccino anti rosolia (sia monovalenti o come MMR) è stato dato alle donne in gravidanza (di solito involontariamente) senza danni al feto. Anche se il virus della rosolia può infettare il feto , per vaccino somministrato all'inizio della gravidanza, non vi è alcuna prova che provochi la sindrome da rosolia congenita nei bambini nati da madri suscettibili. la vaccinazione contro la rosolia inavvertitamente effettuata in gravidanza non è un'indicazione per l'interruzione di gravidanza. Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione. E' raccomandato vaccinare le donne suscettibili nel post-partum.

vaccino contro il rotavirus	controindicato	I vaccini contro il rotavirus non sono registrati o raccomandati per l'uso negli adolescenti o adulti.
vaccino contro la varicella	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. La Sindrome da varicella congenita non è stato identificato nelle donne che sono state inavvertitamente vaccinate con il vaccino della varicella all'inizio della gravidanza. Le donne in età fertile dovrebbero evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione.
Vaccino contro l'herpes zoster	controindicato	C'è solo un rischio ipotetico. Le donne in età fertile è improbabile che ricevano la vaccinazione: il vaccino anti zoster è registrato per l'uso in persone ≥ 50 anni di età. Se sono state inavvertitamente vaccinate donne in età fertile, dovrebbero evitare la gravidanza per 28 giorni dopo la vaccinazione.