La rosolia nella donna in gravidanza

Dott. V. Bezzeccheri

La gravidanza rappresenta una condizione di maggiore suscettibilità alle infezioni che acquistano un decorso differente ed in genere più aggressivo della condizione non gravidica

Immaturità del sistema immune fetale

INFEZIONI

GRAVIDANZA

Modificazioni del sistema immunitario materno

TORCH

HIV

Infezioni
Parto pretermine

Immigrazione
Patologie croniche

T

O

R

C

H

TOXOPLASMA

OTHERS — **EBV, HBV, HCV, HIV, LISTERIA, VIRUS INFLUENZA, TREPONEMA PALLIDUM**

ROSOLIA

CMV

HSV

Sigla coniata negli Stati Uniti poco dopo il 1970 per indicare un gruppo eterogeneo di agenti infettivi che presentano alcune caratteristiche comuni di interesse ostetrico e neonatologico

TORCH

- **Le infezioni embrio-feto-neonatali da agenti TORCH clinicamente sono simili fra loro**

- **Il contagio del bambino avviene attraverso la madre**

1. INFEZIONE *EMBRIO-FETALE*: DURANTE LA GRAVIDANZA

2. INFEZIONE *CONNATALE*: DURANTE IL PARTO

3. INFEZIONE *NEONATALE*: DOPO LA NASCITA

FATTORI CONDIZIONANTI LA GRAVITA' DEL QUADRO CLINICO FETO-NEONATALE:

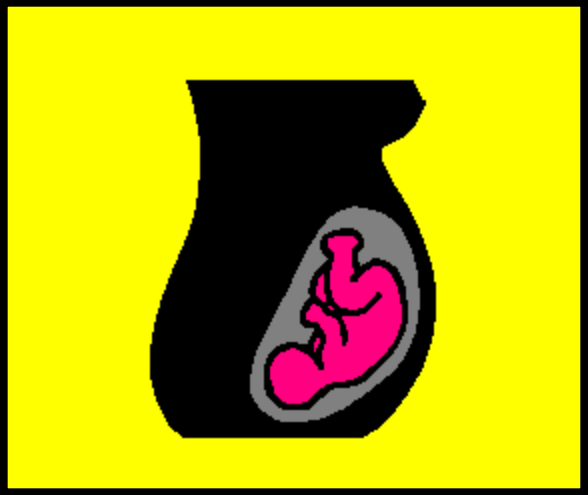
- **VIA DI TRASMISSIONE**
- **ETA' GESTAZIONALE**
- **STATO IMMUNITARIO DELLA MADRE**
- **TRASMISSIONE MATERNO-FETALE DI ANTICORPI**

“TORCH SYNDROME”

- 1941: Sindrome di Gregg:
  - Cataratta
  - Sordità
  - Alterazioni cardiovascolari
- Ritardo mentale: TORCH SYNDROME

Dati epidemiologici pediatrici dimostrano come dal 5 al 30 per 1000 nati abbia avuto un contatto in utero con uno di questi agenti, con conseguenze variabili da forme subcliniche a sequele permanenti

“TORCH SYNDROME”



- **Infezione materna *non è sinonimo* di infezione fetale**
- **Infezione fetale *non è sinonimo* di malattia e, meno ancora di danno irreversibile**
- **La percentuale di bambini ammalati quasi sempre è piuttosto bassa rispetto al numero di bambini infettati**

ROSOLIA

Storia:

1881 Viene riconosciuta come entità patologica distinta

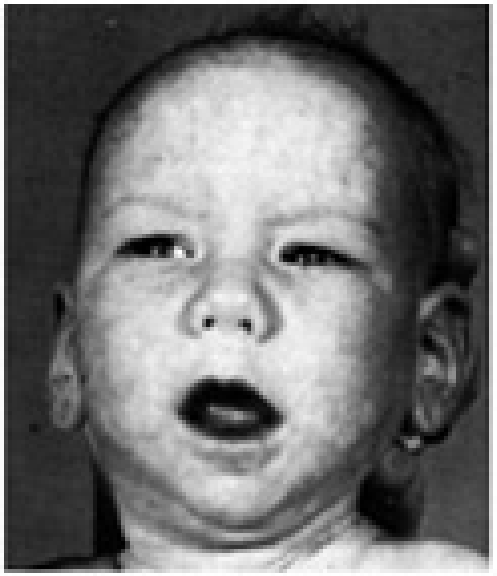
1941 Associata con anomalie congenite (Gregg)

1961 Primo isolamento del virus della Rosolia

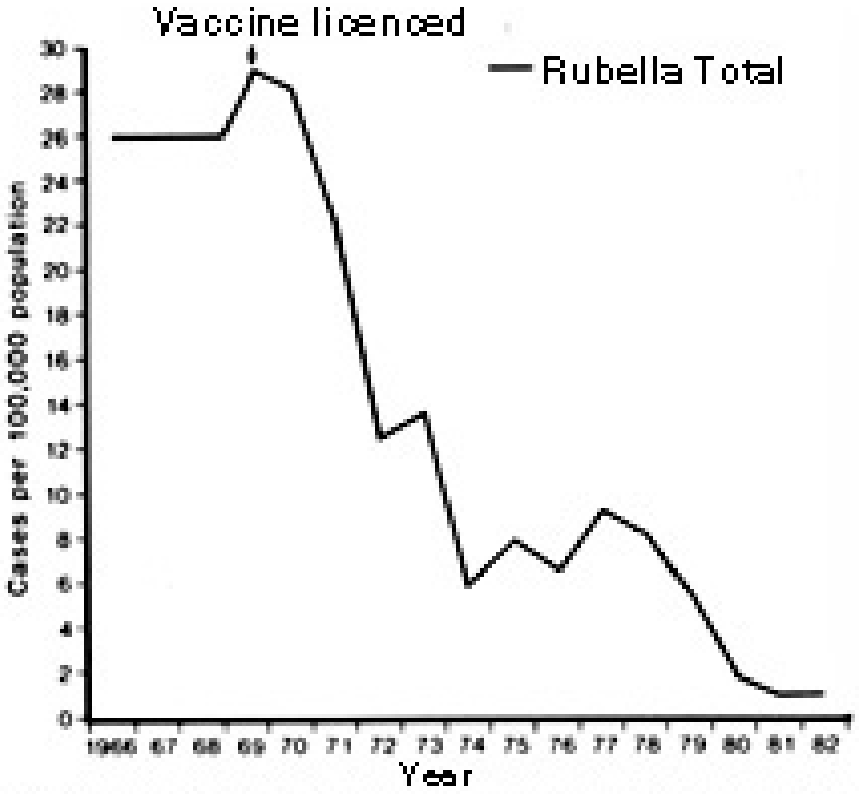
1967 Disponibili tests sierologici

1969 Disponibile il **vaccino** per la Rosolia

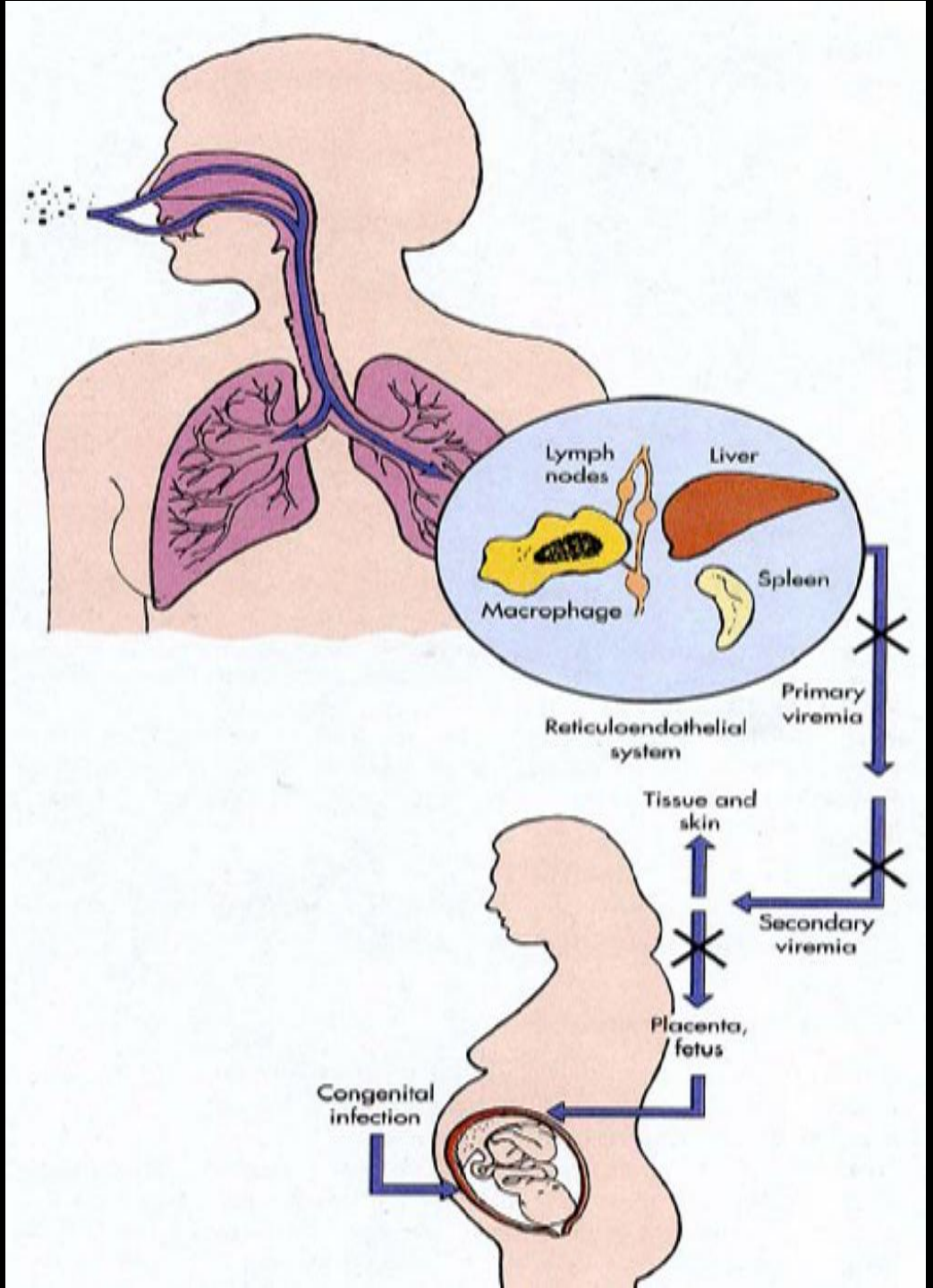
Rosolia: epidemiologia

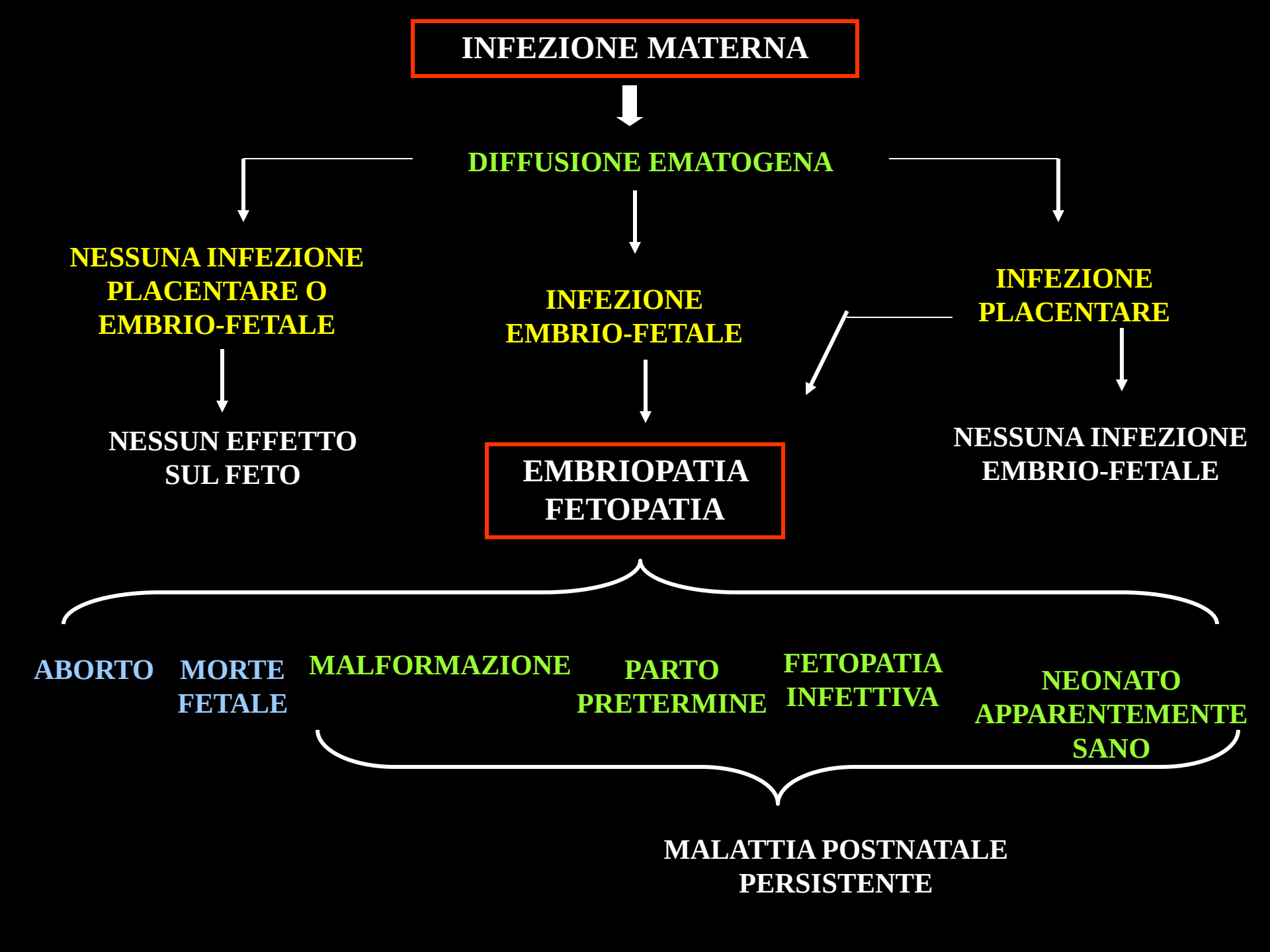


Child with congential rubella syndrome (South 1986).



Decrease in rate of rubella cases in the U.S. between 1966 and 1982. A complementary reduction in congenital rubella syndrom was also observed (South 1986).


Lymph nodes
Liver
Spleen
Macrophage
Reticuloendothelial system
Primary viremia
Tissue and skin
Secondary viremia
Placenta, fetus
Congenital infection


INFEZIONE MATERNA
DIFFUSIONE EMATOGENA
NESSUNA INFEZIONE PLACENTARE O EMBRIO-FETALE
INFEZIONE EMBRIO-FETALE
INFEZIONE PLACENTARE
NESSUN EFFETTO SUL FETO
EMBRIOPATIA FETOPATIA
NESSUNA INFEZIONE EMBRIO-FETALE
ABORTO
MORTE FETALE
MALFORMAZIONE
PARTO PRETERMINE
FETOPATIA INFETTIVA
NEONATO APPARENTEMENTE SANO
MALATTIA POSTNATALE PERSISTENTE

ROSOLIA

ETA' GESTAZIONALE	ALTERAZIONI			
	oculari	uditive	cardiache	neurologiche
4 settimane	62%	85%	60%	55%
5-8 settimane	30%	74%	58%	60%
9-12 settimane	8%	68%	30%	22%
13-16 settimane	<1%	50%	5%	10%

ROSOLIA

SINDROME DA ROSOLIA CONGENITA:

•**DIFETTI OCULARI**:
cataratta congenita, glaucoma, retinopatia, microftalmia

•**MALFORMAZIONI CARDIACHE**:

persistenza del dotto di Botallo, stenosi arteria polmonare, difetto del setto interventricolare, stenosi aortica

•**IPOACUSIA NEUROSENSORIALE**

•**RITARDO PSICOMOTORIO**

FETOPATIA RUBEOLICA EVOLUTIVA

(malattia del feto risultante da infezione embrionale rimasta attiva senza danni all'embrione)

•**ALTERAZIONI OSSEE**
osteogenesi - ossificazione di metafisi

•**ALTERAZIONI EMATOLOGICHE**
anemia – porpora trombocitopenica

•**ALTERAZIONI VISCERALI**
epatosplenomegalia - ittero – diabete

•**RALLENTAMENTO DELLA CRESCITA FETALE**

Re-infezione da rosolia

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

Cosa si può fare per evitare che questo accada…

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

Chi sono le donne immuni

Vengono considerate **immuni** le donne che:

- hanno documentazione scritta di avvenuta vaccinazione antirosolia
- hanno una documentata positività per anticorpi IgG rosolia-specifici;

L'anamnesi di rosolia senza accertamenti di laboratorio è invece poco specifica e quindi non può essere considerata una prova di acquisita protezione

Test di screening infettivologici offerti gratuitamente DPR 245 del 10/09/1998

Preconcezionale	**Rosolia** Toxoplasma Treponema HIV
In gravidanza, fino alla 13a settimana EG	**Rosolia** Toxoplasma Treponema HIV
In gravidanza, 30-37 settimane EG	HBV HCV HIV

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)

Da: MMWR 2001; 50: 1117

ACOG

Committee on
Obstetric Practice

Committee Opinion

Number 281, December 2002

Rubella Vaccination

ABSTRACT: The incidence of rubella decreased from 0.45 per 100,000 in 1990 to 0.1 per 100,000 in 1999. Although there is a nationwide shortage of rubella vaccine, women who are rubella susceptible during pregnancy should receive MMR (measles–mumps–rubella) vaccination postpartum. In October 2001, the federal Centers for Disease Control and Prevention changed the recommendations concerning the pregnancy interval after receiving rubella vaccine. This interval has been reduced from 3 months to 1 month.

In October 2001, the federal Centers for Disease Control and Prevention changed the recommendations concerning the **pregnancy interval after receiving rubella vaccine**. This interval **has been reduced from 3 months to 1 month**. The safe interval for measles and mumps vaccination was already 1 month.

Rosolia e Gravidanza

Valutazione dello stato sierologico della donna gravida:

Conferma di laboratorio

IgM negative IgG positive

Gravida immune

Indagare solo se:

-Sintomi compatibili

-Esposta a caso di rosolia

(reinfezione)

IgM negative IgG negative

Gravida recettiva

Rischio di infezione acuta primaria

Follow-up

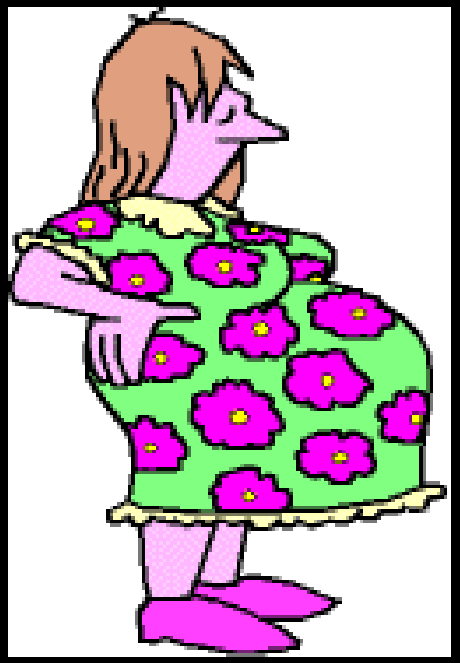
Quando sospettare una infezione acuta in gravidanza

- **Gestanti con reperto positivo per IgM**
- **Gestanti con esantema generalizzato non vescicolare**
- **Gestanti che siano state a contatto con un caso di malattia esantematica non vescicolare**

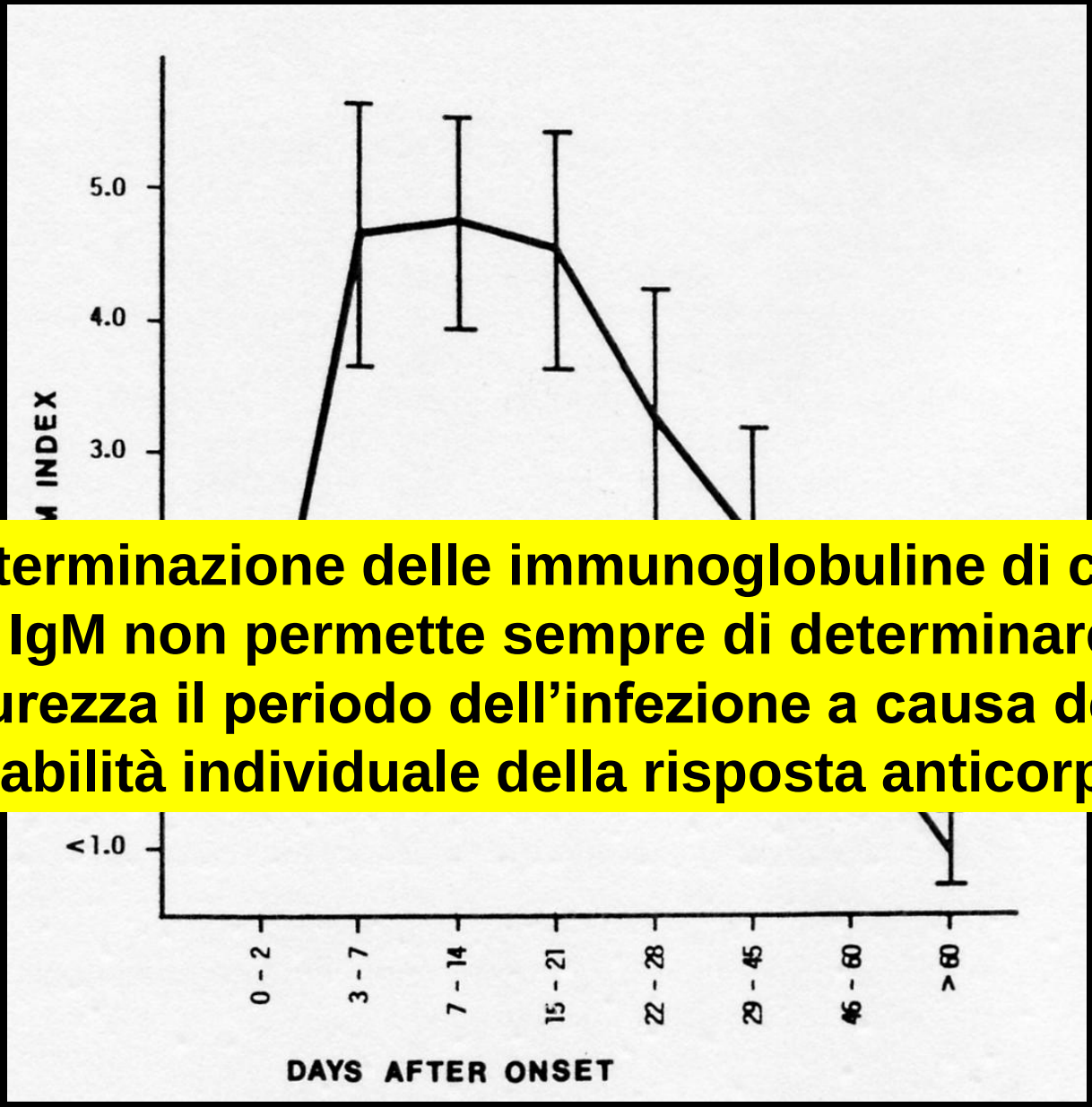
***Cosa si intende per contatto*: permanenza nella stessa stanza per > 15 minuti, oppure faccia a faccia**

Processo decisionale in caso di infezione acuta in gravidanza

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



Cinetica delle IgM rosolia specifiche



La determinazione delle immunoglobuline di classe IgG e IgM non permette sempre di determinare con sicurezza il periodo dell'infezione a causa della variabilità individuale della risposta anticorpale

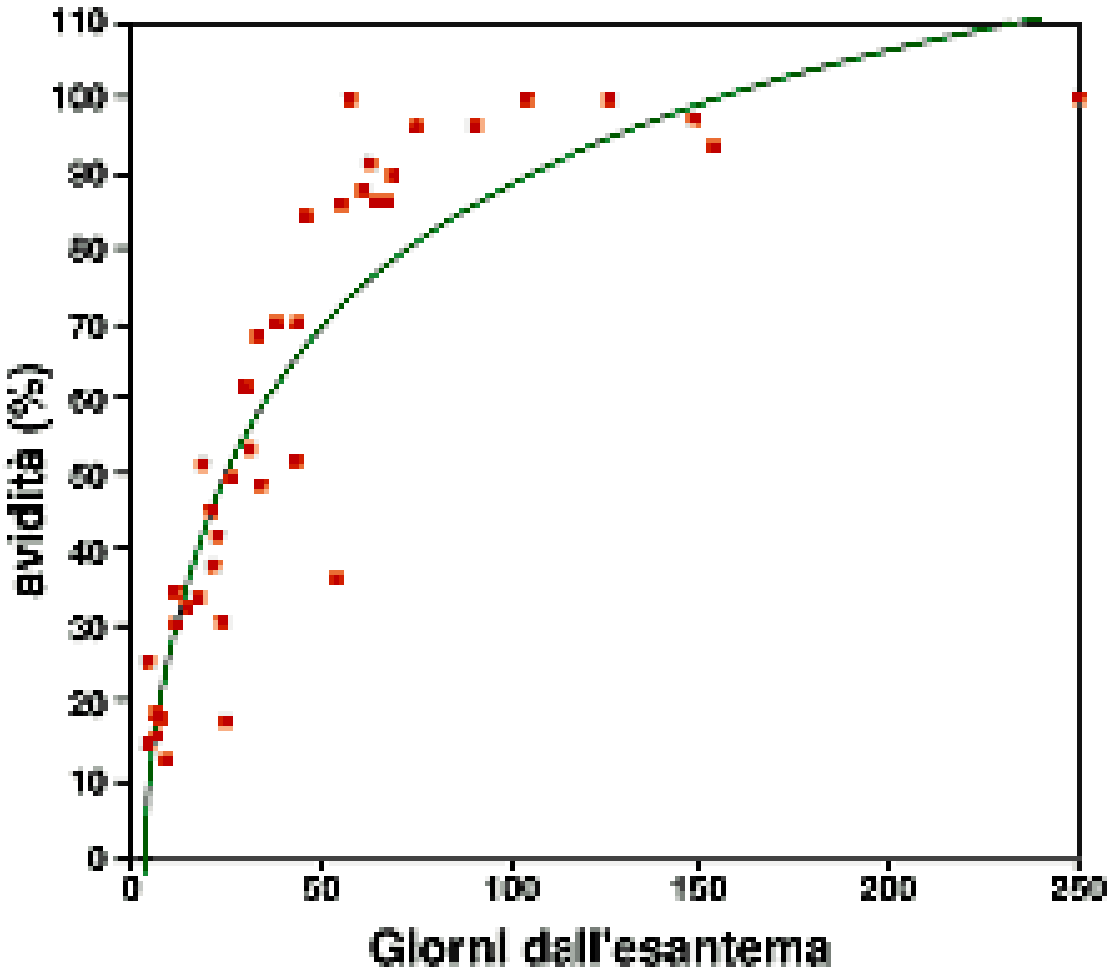
DATAZIONE DELL'INFEZIONE

- **Permette di escludere da categorie a rischio gestanti in cui l'infezione da questi agenti è avvenuta prima della gravidanza**
- **Limitata affidabilità diagnostica dei kit ELISA utilizzati per lo screening, gli stessi anticorpi possono rappresentare una reazione aspecifica (false positività in caso di infezione da parvovirus B19, CMV, EBV o positività per il fattore reumatoide)**
- **IgM non espressione di infezione primaria, ma semplicemente di uno stato di portatore cronico di questi anticorpi**
- **In una quota rilevante di infezioni non primarie e pertanto a basso rischio di trasmissione per il feto, sono riscontrabili anticorpi specifici IgM.**
- **Il riconoscimento di questa condizione è di fondamentale importanza in quanto evita di sottoporre queste pazienti ad ansie non motivate e a procedure diagnostiche e terapeutiche potenzialmente rischiose per la madre ed il feto.**

TEST DI AVIDITA' DELLE IgG

- L' avidità di un anticorpo nei confronti di un antigene è espressa dalla capacità che ha l'anticorpo stesso di formare con l'antigene legami stabili
- Nelle fasi iniziali dopo una stimolazione antigenica primaria si evidenziano anticorpi a bassa avidità
- Il grado di avidità aumenta progressivamente e lentamente nel tempo ed è sinonimo di maturazione della risposta immune
- Indici di **BASSA AVIDITÀ** per le IgG sono da ascrivere ad infezione di tipo primario in fase acuta o recente
- Indici di **ALTA AVIDITÀ** indicano assenza di infezione primaria in atto o recente

Grafico di correlazione tra l'indice di avidità ed i giorni trascorsi dalla comparsa dell'esantema



ROSOLIA

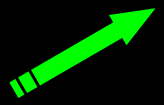
DIAGNOSI

SIEROLOGIA (IgM e IgG anti-RUBEO)

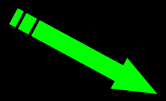
SE IgM POSITIVE:

1. **RIPETIZIONE PRELIEVO dopo 20 gg (innalzamento IgG, sieroconversione)**

2. **TEST DI AVIDITA'**



ALTO INDICE DI AVIDITA': INFEZIONE PREGRESSA



BASSO INDICE DI AVIDITA': INFEZIONE RECENTE

ROSOLIA

DIAGNOSI

INFEZIONE PREGRESSA:

- IgM NEGATIVE
- ALTO INDICE DI AVIDITA'

INFEZIONE RECENTE:

- IgM POSITIVE
  (confermate da un secondo test)
- BASSO INDICE DI AVIDITA'

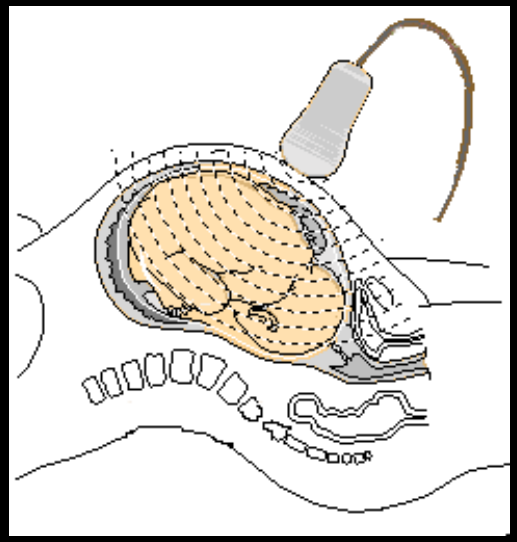
PROBABILE REINFEZIONE:

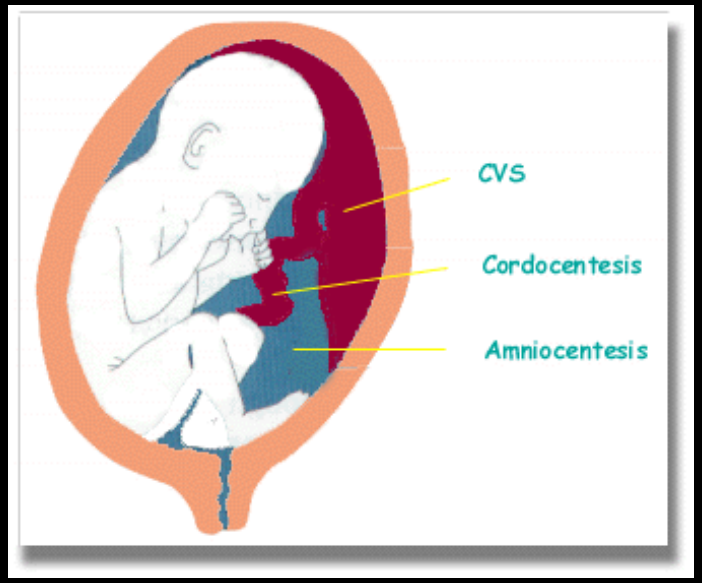
- IgM POSITIVE
  (confermate da un secondo test)
- ALTO INDICE DI AVIDITA'

DIAGNOSI DI INFEZIONE FETALE

???

DIAGNOSI DI INFEZIONE FETALE





- Per lo studio del compartimento fetale ci si può avvalere della diagnostica prenatale invasiva e dell'ecografia
- **Diagnosi prenatale invasiva**: a fronte dei rischi legati alla procedura, consente la diagnosi di infezione fetale
- **Ecografia**: evidenzia anomalie strutturali e/o dell'accrescimento; bassa sensibilità

ROSOLIA

DIAGNOSI PRENATALE

- **ISOLAMENTO VIRALE**
- **RICERCA IgM SU SANGUE FETALE**
- **PCR SU VILLI CORIALI**
- **PCR SU LIQUIDO AMNIOTICO**

IgM su sangue fetale

- Le IgM rosolia-specifiche possono essere cercate nel sangue fetale partire dalla 22° settimana di gravidanza.
- Un risultato negativo ottenuto in epoche più precoci di gestazione non esclude una infezione congenita.

DIAGNOSI DI INFEZIONE FETALE

- Accanto alle metodiche classiche di isolamento e coltura dell'agente infettivo, si sono sviluppate metodiche di biologia molecolare, basate sulla Polymerase Chain Reaction (PCR), in grado di isolare in quantità minime di liquido amniotico e/o sangue fetale la presenza dell' RNA dell'agente infettivo

- Questo approccio diagnostico consente di limitare i falsi negativi e i lunghi periodi di attesa degli esami colturali, permettendo una diagnosi tempestiva dell'infezione fetale

- La diagnosi prenatale invasiva viene attualmente effettuata tramite amniocentesi

- Esperienze recenti identificano infatti nel liquido amniotico il tessuto fetale più idoneo, rendendo inutile il ricorso alla cordocentesi, tecnica invasiva gravata da un rischio fetale all'incirca doppio rispetto all'amniocentesi (1-2% vs 0,5-1%)

ROSOLIA

DIAGNOSI PRENATALE

- **PCR SU LIQUIDO AMNIOTICO**:

  ALTAMENTE SENSIBILE….MA → **FALSI NEGATIVI**
  (se effettuata troppo precocemente rispetto all'infezione)

- **PCR SU VILLI CORIALI…MA** → ***NON C'E'*** **CORRELAZIONE TRA INFEZIONE PLACENTARE E FETALE**

- **RICERCA IgM SU SANGUE FETALE…MA** → **SE NEGATIVA, *NON SI* PUO' ESCLUDERE LA TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE**
  20-22 SETTIMANE

LA DIMOSTRAZIONE DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE NON PERMETTE DI VALUTARE E QUANTIFICARE IL DANNO FETALE O NEONATALE

Diagnosi virologica prenatale

- Viste le difficoltà diagnostiche, le indagini virologiche per la diagnosi prenatale dovrebbero essere eseguite da **centri di riferimento** in grado di confermare il risultato utilizzando test diversi.

RUOLO DELL'ECOGRAFIA

DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

- Evidenzia eventuali anomalie strutturali e/ o dell'accrescimento fetale riconducibili all'infezione
- Vantaggio: non invasività
- Limite: bassa sensibilità
- L'ecografia identifica non più del 5% dei feti infetti

Un reperto ecografico normale è certamente rassicurante per la gravida ma scarsamente predittivo di normalità alla nascita

LIMITI DELL' ESAME ECOGRAFICO

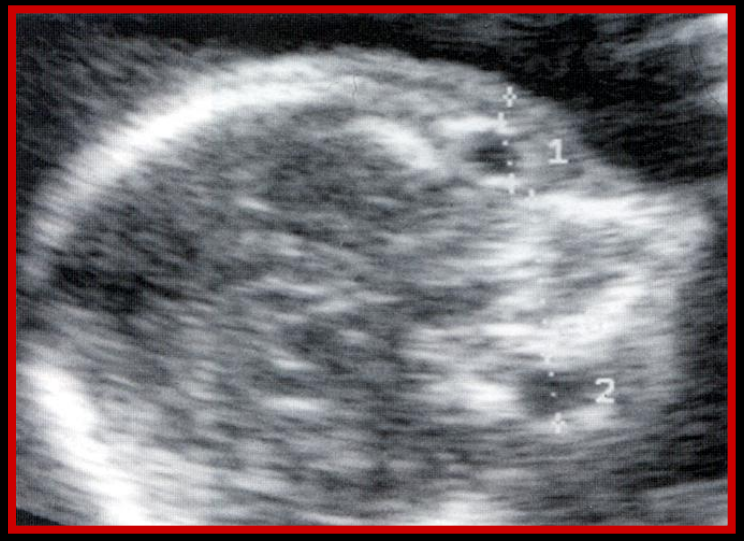
- La maggior parte dei feti infetti appaiono ecograficamente "normali"
- I reperti ecografici possono modificarsi nel corso della gestazione cosicché un'anomalia strutturale può essere evidenziata tardivamente, dopo precedenti controlli negativi
- Difficile correlazione con l'outcome neonatale
- È comunque indubbio che l'esito negativo di tutte queste ricerche sul feto non è in grado di escludere l'avvenuta infezione e che un esame ecografico anche dettagliato e del tutto fisiologico non è in grado di escludere un possibile danno neurologico anche severo

Caratteristiche ultrasonografiche da ricercare nei feti come possibili indizi di contagio

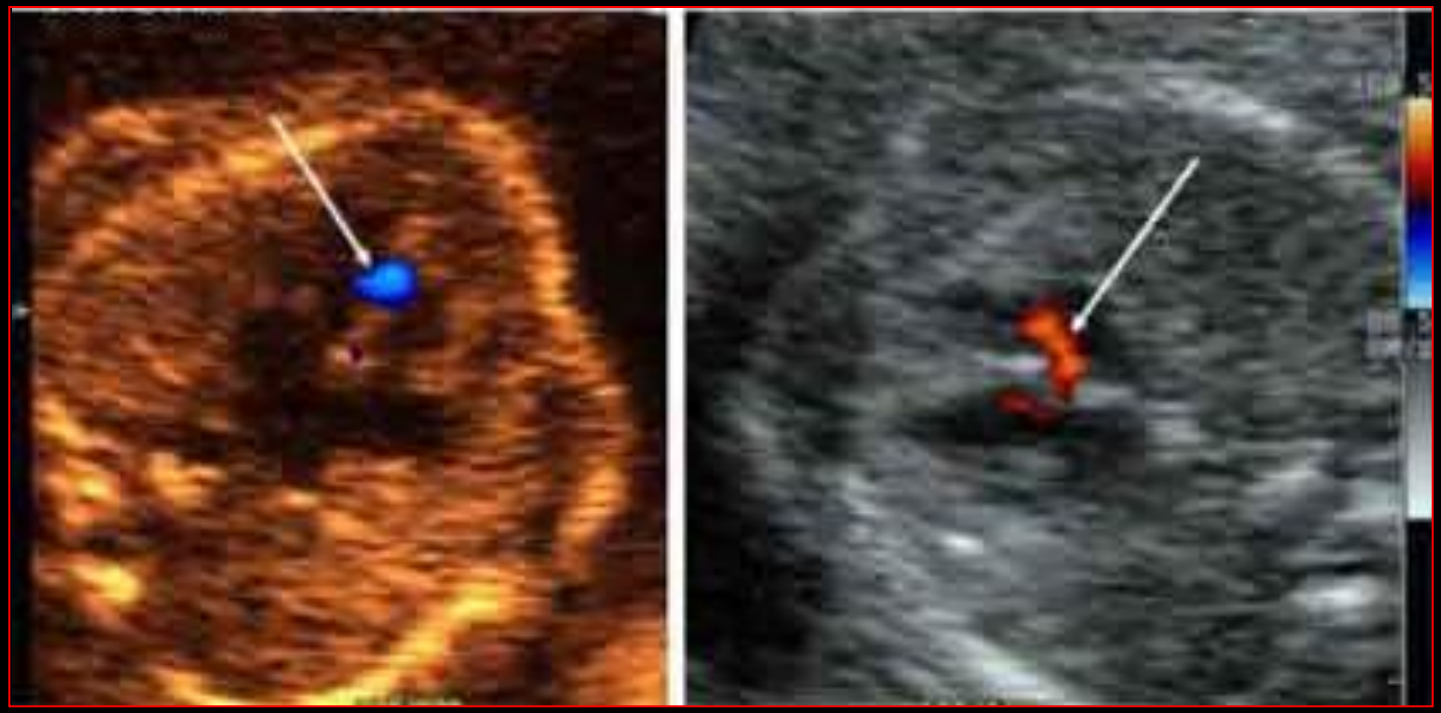
- Calcificazioni cerebrali
- Microcefalia
- Microftalmo, cataratta
- Epatomegalia, splenomegalia
- Idrope, ascite
- Malformazioni cardiache (DIV, DIA, stenosi della polmonare, coartazione aortica)
- IUGR

Microcefalia

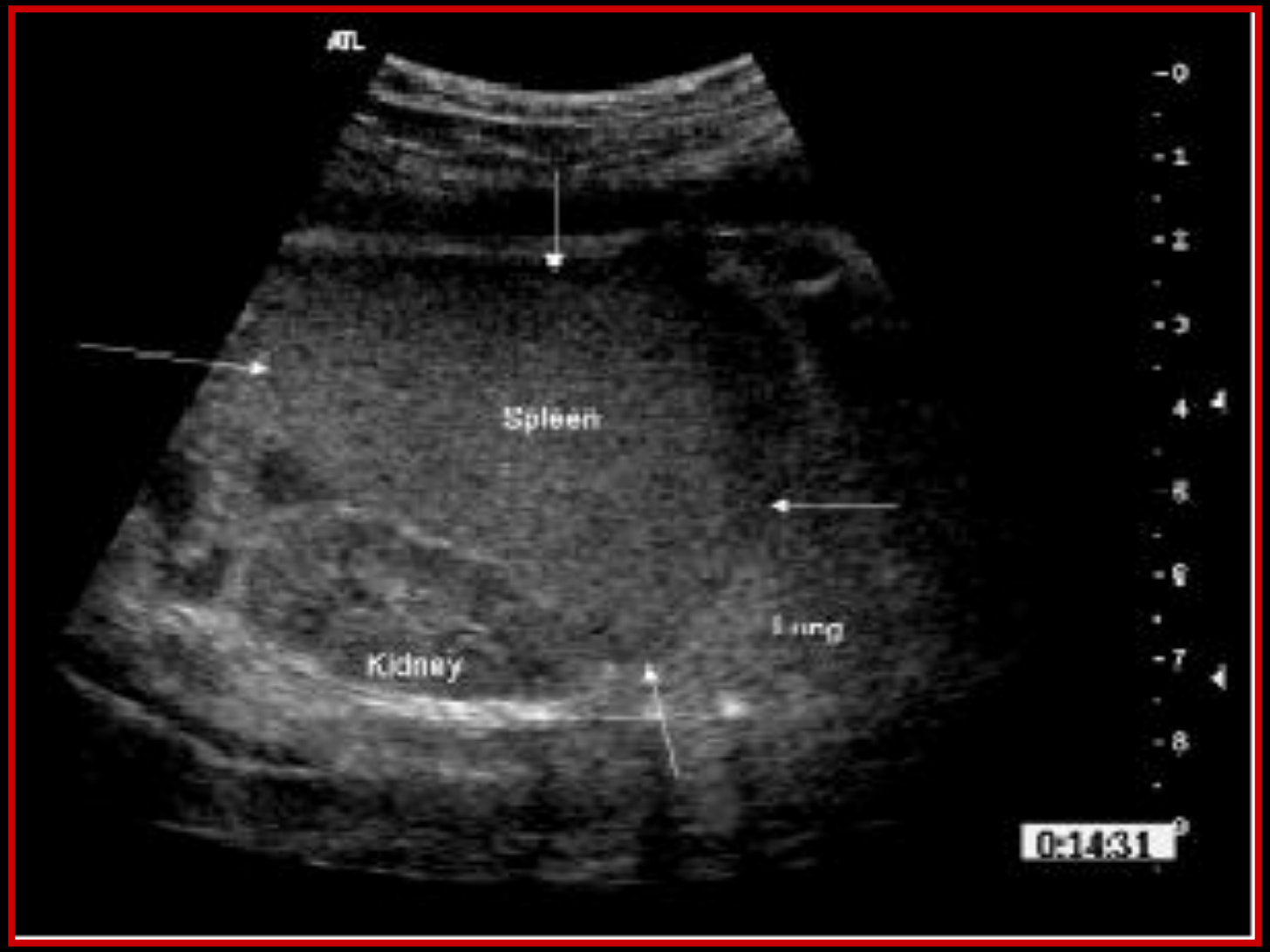
Cataratta - Microftalmia



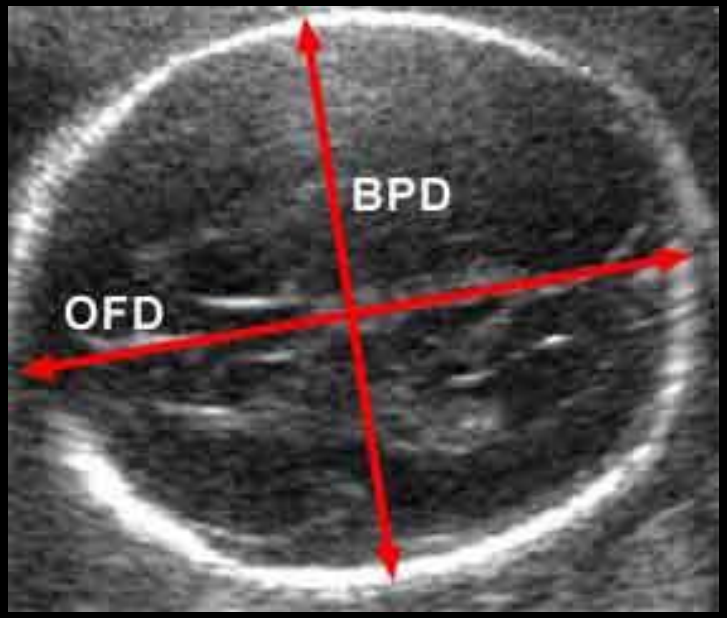
Difetto setto interventricolare

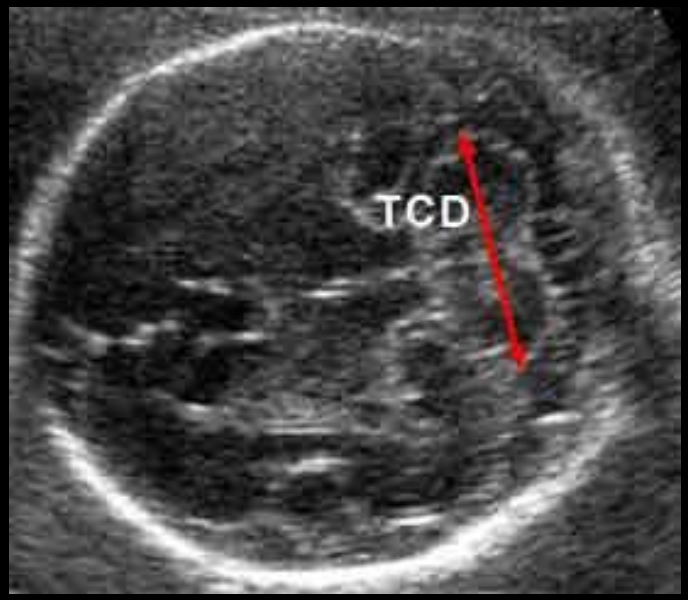


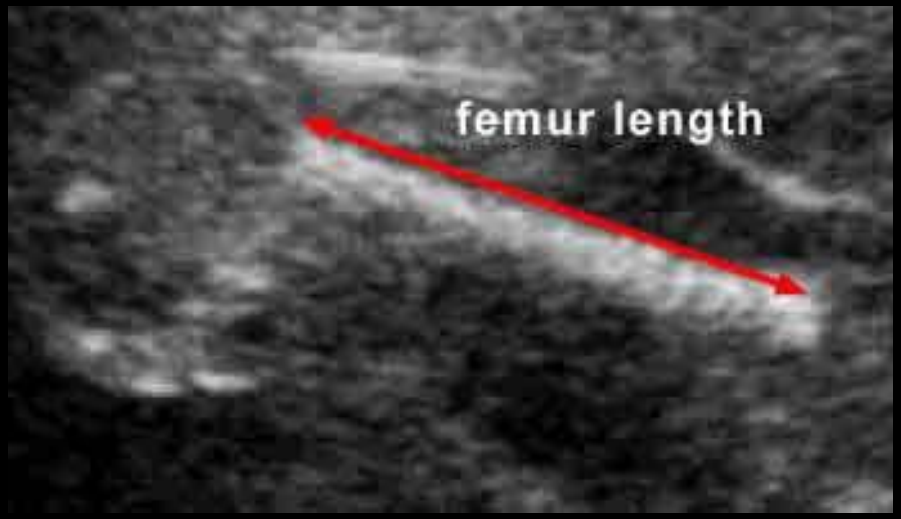
Splenomegalia



IUGR







INFEZIONE RUBEOLICA - COSA FARE IN CASO DI:

Sieroconversione 3-12 settimane

- •Informare che esiste la possibilità di interruzione volontaria della gestazione per l'elevato rischio di danni fetali
- •Attendere le 15 settimane per PCR su liquido amniotico

Sieroconversione 13-21 settimane

- •PCR su liquido amniotico e/o su sangue fetale
- •Ecografia di II livello ed ecocardiografia fetale

Sieroconversione 22-24 settimane

- •PCR su liquido amniotico e/o su sangue fetale e sierologia su sangue fetale (IgM)
- •Ecografia di II livello ed ecocardiografia fetale

Sieroconversione dopo le 24 settimane

- Sconsigliata la diagnosi prenatale per la bassa incidenza di infezione fetale

Esposizione in gravidanza al virus rubeolico

- La somministrazione di IG non previene l'infezione e la viremia e non è raccomandata perché può modificare l'espressività della malattia e dare un falso senso di sicurezza
- La somministrazione di IG può essere considerata solo nei casi di persone esposte nel I trimestre, che non desiderino l'IVG $\Rightarrow$ 20 ml di IG entro 72h