

HIV e gravidanza: terapia farmacologica, timing e modalità del parto in relazione alla trasmissione verticale di malattia. Esperienza di Parma

M. ANGELONI, I. LAURIOLA, S. GIZZO, A. GRIGNAFFINI

RIASSUNTO: HIV e gravidanza: terapia farmacologica, timing e modalità del parto in relazione alla trasmissione verticale di malattia. Esperienza di Parma.

M. ANGELONI, I. LAURIOLA, S. GIZZO, A. GRIGNAFFINI

Obiettivo dello studio è una disamina dell'andamento delle gravidanze HIV- positive, in termini di trasmissione verticale, seguite presso la Clinica Ostetrica di Parma nel periodo compreso tra il 1985 e il 2008. In totale le pazienti esaminate sono state 148.

Il decorso della gravidanza è stato seguito in collaborazione con la Divisione Infettivi, con la quale si è cercato di creare un protocollo comune, vista la complessità di questa patologia.

La gravidanza è stata seguita sia dal punto di vista ostetrico, sia dal punto di vista infettivologico, con una assidua e continua collaborazione tra i due Dipartimenti.

La conoscenza del timing dell'infezione verticale, dei fattori di rischio e dei meccanismi patogenetici ad essa associati è essenziale per la corretta gestione della gravidanza e la pianificazione degli interventi per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV.

SUMMARY: HIV and pregnancy: pharmacological therapy, timing and delivery procedure about the vertical disease transmission. The Parma experience.

M. ANGELONI, I. LAURIOLA, S. GIZZO, A. GRIGNAFFINI

The objective of this study is an examination of the progress of HIV-positive pregnancy in terms of vertical transmission, followed by the Obstetrics of University Hospital of Parma in the period between 1985 and 2008. In total, 148 patients were examined.

The course of pregnancy was followed in collaboration with the Division of Infective Diseases with which we created a common protocol.

The pregnancy was followed in terms of obstetrics and of infectious diseases, with a constant and continuous cooperation between the two Departments.

Knowledge of the vertical timing of infection, risk factors and pathogenic mechanisms associated with it, is essential for the proper management of pregnancy and for the planning of interventions to prevent vertical transmission of HIV.

KEY WORDS: Gravidanza HIV-positiva - Prevenzione trasmissione verticale HIV.
HIV-positive pregnancy - Prevention of vertical HIV transmission.

Introduzione

L'infezione da HIV è una condizione morbosa ad eziologia virale, che per peculiarità epidemiologica colpisce principalmente giovani adulti e bambini, le cui manifestazioni cliniche sono costituite da infezioni opportunistiche e da insolite forme di tumori maligni, dovute ad una graduale compromissione della risposta immunitaria cellulo-mediata.

Il virus responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, acronimo dall'inglese *Human Immunodeficiency Virus*), che è un retrovirus del genere lentivirus (7,12).

In base alle conoscenze attuali, il virus dell'HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 e HIV-2. Il primo dei due è prevalentemente localizzato in Europa, America e Africa centrale. L'HIV-2, invece, si trova per lo più in Africa occidentale e Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente.

Il virus HIV ha come bersaglio il recettore CD4. Sia HIV-1 che HIV-2 sono in grado di infettare le

cellule che presentano sulla loro membrana il recettore CD4 (5,15). Ai fini dell'ingresso nella cellula CD4 da solo è insufficiente ed il virus si deve legare ad un altro recettore. Quest'ultimo è una molecola appartenente alla famiglia dei recettori con sette domini transmembrana accoppiati con la proteina G (*seven transmembrane domain G-protein-coupled receptor*). Come corecettori, l'HIV utilizza principalmente CXCR4 (usati dai ceppi con tropismo per i linfociti T) e CCR5 (tipici del ceppo avente tropismo per i macrofagi).

È la proteina gp120 a legarsi ai recettori virali. Essa è in grado di legarsi a CD4 formando un complesso la cui costante di dissociazione si aggira intorno a 4×10^9 . Il legame con CD4 coinvolge tre regioni non contigue ed altamente conservate di gp120 separate da altre zone, invece, estremamente variabili. Dopo che è avvenuto il legame si avviano i fenomeni che danno luogo alla fusione tra la membrana virale e quella della cellula.

Comunque sia, il processo di fusione non avviene senza il legame di gp120 ai suoi corecettori che, come accennato precedentemente, sono molecole appartenenti ai recettori per le chemochine: CXCR4 e CCR5. Il CCR5 è il recettore utilizzato dalle β -chemochine RANTES, MIP- α , MIP- β , LD78 α e LD78 β , mentre CXCR4 ha come ligando naturale la chemochina SDF-1 (*Stromal Derived Factor 1*). Il legame del virus ad uno od all'altro di questi recettori permette di dividere i ceppi di HIV in R5-using e X4-using i quali utilizzano, rispettivamente, il CCR5 e il CXCR4 per entrare nella cellula. Il legame di gp120 ai suoi corecettori sembra che avvenga cronologicamente dopo quello al CD4.

Si è visto che l'HIV è in grado di infettare produttivamente i seguenti tipi cellulari: linfociti, macrofagi, cellule della microglia e cellule dendritiche.

Il decorso dell'infezione da HIV può essere meglio compreso in termini di equilibrio tra HIV e sistema immunitario (15).

Vengono riconosciute tre fasi, che riflettono la dinamica dell'interazione virus-ospite: una fase acuta iniziale, una fase intermedia cronica e una fase di crisi terminale.

La fase precoce acuta rappresenta la risposta iniziale di un individuo immunocompetente adulto all'infezione da HIV.

Inizialmente è caratterizzata da un alto livello di produzione virale (viremia) con ampia diffusione del virus ai tessuti linfatici. In questa fase, comunque, l'infezione è efficacemente controllata dallo sviluppo di una risposta immunitaria antivirale.

Clinicamente, questa fase è associata ad una malattia acuta autolimitantesi. I sintomi sono aspecifici e consistono per lo più in faringodinia, dolori muscolari, febbre, perdita di peso ed affaticamento.

Possono manifestarsi anche altri sintomi come eruzioni, adenopatie, diarrea, vomito, che si risolvono poi spontaneamente.

La fase intermedia, cronica, rappresenta un periodo di relativo contenimento del virus, ed è associata a latenza clinica. Il sistema immunitario, è in larga misura intatto, ma vi è una continua replicazione virale, soprattutto nei linfonodi, che può durare anche diversi anni. I pazienti possono essere asintomatici o sviluppare una linfadenopatia generalizzata persistente. In aggiunta molti sviluppano anche infezioni opportunistiche come il mughetto o l'herpes zoster.

La linfadenopatia generalizzata riflette l'instaurarsi di uno scompensamento del sistema immunitario, di un aumento della replicazione virale e prepara la fase di crisi.

La fase terminale, di crisi, è caratterizzata dal crollo delle difese dell'ospite, da un drastico aumento della concentrazione plasmatica del virus e dalla comparsa della malattia clinicamente manifesta.

Tipicamente il paziente presenta febbre persistente, affaticamento, perdita di peso e diarrea. Dopo un periodo variabile si sovrappongono gravi infezioni opportunistiche, neoplasie secondarie o manifestazioni neurologiche.

In mancanza di trattamenti la maggior parte dei pazienti progredisce verso l'AIDS conclamato dopo una fase cronica variabile da 7 a 10 anni.

Il virus presenta diverse modalità di trasmissione. La trasmissione sessuale, la trasmissione ematica, quella parenterale ed infine quella verticale (madre-figlio). La più diffusa (85%) è quella sessuale seguita dal contatto con sangue o emoderivati infetti. Nei Paesi in via di sviluppo particolarmente importante è la trasmissione verticale; questa può avvenire sia durante la gravidanza, per passaggio trans-placentare (20-40%), sia durante il parto (40-70%) ed infine nell'allattamento (15-20%). Vanno infine ricordati i rischi derivanti dall'uso di materiale medico-dentistico non sterilizzati e dal contatto del personale sanitario o di laboratorio con campioni infetti.

L'epidemia è con ogni probabilità originata nell'Africa equatoriale, zona in cui il virus era presente almeno fin dagli anni Cinquanta. Da qui si è diffusa, alla fine degli anni Settanta, nelle isole dei Caraibi e in alcune aree metropolitane degli USA e del Nord Europa tramite soggetti infetti. Gli intensi scambi commerciali e turistici tra aree inizialmente interessate dall'epidemia ed aree non ancora colpite, e l'uso di sangue infetto a scopo trasfusionale proveniente da aree epidemiche (in particolare gli USA), hanno contribuito alla diffusione dell'infezione da HIV in tutto il mondo all'inizio degli anni Ottanta (9,17).

La diagnosi viene raggiunta dimostrando la presenza del virus o dalla presenza di anticorpi specifici. La

presenza del virus è massima nella fase acuta dell'infezione, prima della comparsa della risposta immune, per ridursi poi sensibilmente nel lungo periodo di infezione cronica, in cui il virus rimane integrato nel genoma delle cellule ospiti o confinato nei *réservoirs* dell'infezione (tessuto linfatico, sistema nervoso centrale). Viremie elevate ricompaiono spesso a distanza di anni dal contagio e precedono la comparsa di sintomatologia clinica. Può essere dimostrata la presenza del virus o di sue componenti antigeniche: il virus viene evidenziato sia nelle cellule infette, per lo più linfociti circolanti, sia in liquidi biologici come plasma, liquido cefalo-rachidiano (che protegge il cervello ed il midollo spinale), liquido seminale.

Il test comunemente utilizzato come test HIV è il test "HIV Ab" che rivela la presenza nel sangue di anticorpi "anti-HIV", cioè prodotti dall'organismo per contrastare il virus, i quali sono indicati con la sigla "HIV ab" (dove Ab sta per *Antibody*, ovvero anticorpo). Poiché il test HIV Ab, spesso, viene eseguito con il metodo ELISA, esso viene comunemente indicato come "test ELISA".

Precisamente, quando si parla di test ELISA riferendosi al comune test dell'HIV, ci si riferisce al test che ricerca nel sangue anticorpi diretti contro gli antigeni gp41 e gp120 per l'HIV-1, gp36 e gp105 per l'HIV-2. Tali antigeni sono delle glicoproteine presenti nell'*envelope* del virus, cioè nella sua parte esterna.

Il tempo medio di comparsa degli anticorpi specifici è di 2 mesi circa dal contagio. Nella quasi totalità dei soggetti infetti, gli anticorpi sono dimostrabili 6 mesi dopo e persistono per tutta la vita (sono espressione di "sieropositività" per HIV). Un soggetto infetto, pertanto, è privo di anticorpi nel solo cosiddetto "periodo finestra", che corrisponde alle 6-8 settimane successive al contagio. Per la diagnosi di infezione, pertanto, nelle prime settimane dopo il contagio ("periodo finestra") è dimostrabile la presenza del virus con metodi complessi (PCR e colture virali) o dell'antigene p24 con test immunoenzimatici; successivamente, il metodo più comune è la dimostrazione degli anticorpi anti-HIV. Tra le tecniche attualmente in uso per la ricerca degli anticorpi specifici, le metodiche immunoenzimatiche (ELISA) si fanno ampiamente preferire come prova di screening e di diagnostica routinaria per maneggevolezza e costi. Il test dimostra una sensibilità superiore al 95% e una specificità che si avvicina al 95%. Qualora il test ELISA risultasse positivo, è opportuno eseguire il test di conferma, chiamato il Western Blot (WB), perché dotato di una maggiore specificità e sensibilità nei confronti di tutti gli anticorpi diretti contro gli antigeni virali.

Il 1996 è stato l'anno della svolta nel trattamento dell'infezione da HIV. In questa data vengono infatti approvati farmaci innovativi, gli inibitori delle proteasi, si iniziano a trattare le pazienti con la combinazio-

ne di tre farmaci e vengono messe a punto metodiche in grado di quantizzare la presenza del virus nel sangue (carica virale, HIV-RNA) (14).

I farmaci in grado di inibire l'attività replicativa del virus si basano attualmente su tre principali meccanismi di azione:

- inibizione della trascrittasi inversa, per impedire al virus di trasformare RNA in DNA e di integrarsi nel genoma della cellula ospite;
- inibizione dell'integrazione del DNA provirale nel DNA cellulare per evitare la produzione di nuove proteine virali;
- inibizione delle successive fasi (assemblaggio e rilascio delle particelle virali complete) per impedire la formazione di nuovi virus.

I farmaci antiretrovirali si dividono in cinque categorie a seconda del modo e del bersaglio di azione Tabelle I-III.

TABELLA I - INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA.

Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa	
Zidovudina o AZT	Retrovir
Didanosina o DDI	Videx
Zalcitabina o ddC	Hivid
Lamivudina o 3TC	Epivir
Stavudina o d4T	Zerit
Abacavir o ABC	Ziagen
Associazione di AZT+3TC+Abacavir	Trizivir
**Obiettivi: Bloccare la replicazione del virus colpendo il DNA virale	

TABELLA II - INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA.

Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	
Nevirapina o NVP	Viramune
Delavirdina	Rescriptor
Efavirenz o EFV	Sustiva
**Obiettivi: Bloccare la replicazione del virus colpendo il DNA virale	

TABELLA III - INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA PROTEASI

Inibitori della proteasi	
Saquinavir hard gel capsule o SQV	Invirase
Indinavir o IDV	Crixivan
Ritonavir o RTV	Norvir
Nelfinavir o NFV	Viracept
Ampenavir o APV	Agenerase
**Obiettivi: Bloccare il virus inibendo la proteasi, una proteina che fa maturare le nuove particelle virali.	

La trasmissione perinatale rappresenta la modalità principale tramite la quale i bambini si infettano con il virus HIV. In assenza di trattamento, dal 15 al 40% dei bambini nati da madri HIV-positivizzate contraggono l'infezione. Circa il 25% delle infezioni vengono contratte nell'ultimo periodo della gravidanza per passaggio transplacentare (infezioni in utero), mentre la maggior parte (50-60%) viene contratta durante il travaglio o al momento del parto tramite l'esposizione diretta a sangue o secrezioni infette o per ingestione di sangue materno. Il restante 20% delle infezioni viene contratto nel postpartum attraverso l'ingestione del latte materno infetto.

Molti studi hanno dimostrato che il livello di HIV-RNA plasmatico nella madre è il principale fattore predittivo del rischio di trasmissione dell'infezione al bambino. È stato dimostrato, in donne non trattate, che valori superiori alle 10.000 copie/ml, tra 1.000 e 10.000 copie/ml e <1.000 copie/ml erano associati con un rischio di trasmissione, rispettivamente, del 37%, 15% e 5%. Tuttavia, anche se il valore dell'RNA materno è molto utile nel predire il rischio medio di trasmissione in una popolazione, l'informazione per le singole pazienti è più limitata poiché una soglia di assoluta sicurezza non è stata stabilita e la trasmissione può avvenire anche con livelli non determinabili di HIV-RNA.

La rottura prematura delle membrane amniotiche è associata con un aumentato rischio di trasmissione perinatale dell'HIV, probabilmente in relazione all'aumentata durata dell'esposizione del feto alle secrezioni vaginali infette.

Dati recenti indicano che il taglio cesareo elettivo prima dell'inizio del travaglio ha un ruolo molto importante nel ridurre il rischio di infezione.

Questa modalità del parto è teoricamente associata con una diminuita probabilità di microtrasfusioni di sangue infetto al feto durante il parto. Inoltre, il taglio cesareo impedirebbe il contatto fetale diretto con le secrezioni materne infette nel canale del parto.

La possibilità di prevenire l'infezione verticale fu dimostrata per la prima volta dallo studio PACTG (*Pediatric AIDS Clinical Trial Group*) 076, i cui risultati vennero pubblicati nel 1994 (3,13).

Materiali e metodi

Obiettivo dello studio è una disamina dell'andamento delle gravidanze HIV- positive, in termini di trasmissione verticale, seguite presso la Clinica Ostetrica di Parma nel periodo compreso tra il 1985 e il 2008.

In totale le pazienti esaminate sono state 148.

Il decorso della gravidanza è stato seguito in colla-

borazione con la Divisione Infettivi, con la quale si è cercato di creare un protocollo comune, vista la complessità di questa patologia.

La gravidanza è stata seguita sia dal punto di vista ostetrico (Tabella 4), sia dal punto di vista infettivologico (Tabella 5 (a-b-c)), con una assidua e continua collaborazione tra i due Dipartimenti.

Le pazienti, che non erano seguite già prima della gravidanza presso la Divisione Infettivi, venivano inviate per consulenza infettivologica, per inquadrare la patologia e impostare la terapia antiretrovirale.

Il protocollo per la modalità di espletamento del parto e per la profilassi antepartum con la terapia antiretrovirale (Zidovudina) sono riportati nelle (Tabb. VI e VII).

Le caratteristiche epidemiologiche analizzate sono state: l'età, la parità, lo stato di provenienza, le eventuali infezioni correlate, la terapia retrovirale utilizzata con la sua evoluzione nel tempo.

Inoltre sono state considerate la presenza di patologie associate complicanti la gravidanza, la viremia materna al momento del parto, la profilassi antepartum con la zidovudina (AZT), l'epoca gestazionale al momento del parto e la modalità del parto, la percentuale di trasmissione verticale, l'*outcome* neonatale (indice di APGAR, peso, emogasanalisi, eventuale trasferimento o meno in puericoltura, *follow-up* neonatale).

Risultati

L'età delle pazienti in studio si è dimostrata essere sovrapponibile a quella della popolazione generale con una media per l'età di 30 ± 1 anni.

Come appare dalla Figura 1, è stato analizzato il numero di nuovi casi per anno dal 1985 al 2008, dove il periodo compreso tra 1985 e 1994 è stato accorpato.

Nella Figura 2 è stato considerato il Paese di provenienza.

Il campione è stato suddiviso in tre gruppi: le pazienti italiane, quelle africane e quelle dell'Est europeo. La percentuale di pazienti italiane seguite dalla Clinica Ostetrica di Parma è risultata del 50%.

È stata inoltre considerata la parità Figura 3: 43% multipare contro il 57% nullipare.

Come già sottolineato, nella gestione delle pazienti gravide affette da HIV/AIDS è di fondamentale importanza l'anamnesi con particolare riferimento ad eventuali coinfezioni e alla modalità di infezione.

Nell'analisi delle infezioni Figura 4 sono state considerate l'epatite B, l'epatite C, la condilomatosi, intendendo quella florida, l'infezione da Herpes virus e la sifilide. Nel campione preso in esame la infezione più frequente è l'epatite C (64%).

TABELLA IV - GESTIONE DELLA GRAVIDANZA DAL PUNTO DI VISTA OSTETRICO.

Anamnesi ed Esame Obiettivo		
Data della diagnosi di HIV		
Storia di sintomi HIV correlati (infezioni opportunistiche-neoplasie HIV/AIDS correlate)		
Storia completa sulla terapia antiretrovirale eseguita dalla paziente, resistenze ed effetti collaterali		
Storia ostetrica (soprattutto in rapporto ad eventuale infezione di altri figli)		
Ricerca di segni=sintomi di HIV/AIDS di competenza ostetrica (Pap-test, colposcopia)		
Identificazione di altri fattori di rischio associati (tossicodipendenza-coinfezioni da HbsAg-HCVAb)		
Colloquio Ostetrico		
Esami del I trimestre	Esami di routine per la gravidanza nel I trimestre Monitoraggio mensile di emocromo e indici bioumorali associati, esami urine Emocromo con formula Profilo biofisico-sierologico Screening infettivologico	CMV-Toxo test (da ripetere mensilmente se negativi) HCV-HBV VZV (se anamnesi negativa o dubbia) Rubeo test VDRL-TPHA
Esami della 16^a-20^a settimana	Tri-test-NT+ bi-test Ecografia ostetrica morfologica Amniocentesi	(test volontario-richiede colloquio con paziente, eventuale indagine citogenetica invasiva) (eventuali malformazioni associate alla terapia antiretrovirale) L'esecuzione di amniocentesi associata alla terapia antiretrovirale non sembra essere associata a un maggior rischio di trasmissione verticale
Esami della 24^a-28^a settimana	Piccola curva da carico (50g di glucosio) Curva da carico di glucosio (100g di glucosio)	Soprattutto nelle donne in terapia con inibitori delle proteasi Se la piccola curva è positiva (130-140 mg/dl)
Esami della 30^a-32^a settimana	Ecografia ostetrica del III trimestre	
Esami della 34^a-35^a settimana	Screening infettivologico Esame urine+urocultura Tampone vaginale	HCV, HBV, se negativi Cmv-Toxo test

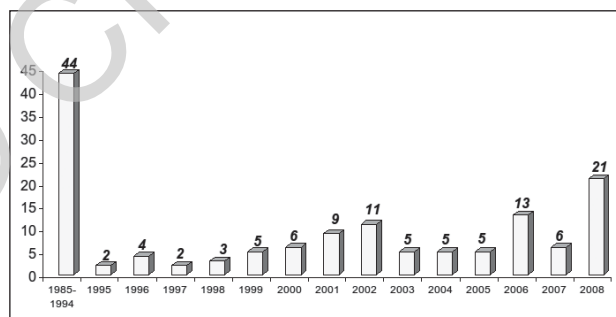


Fig. 1 - Gravidie HIV (+) 1985 – 2008 Clinica Ostetrica di Parma.

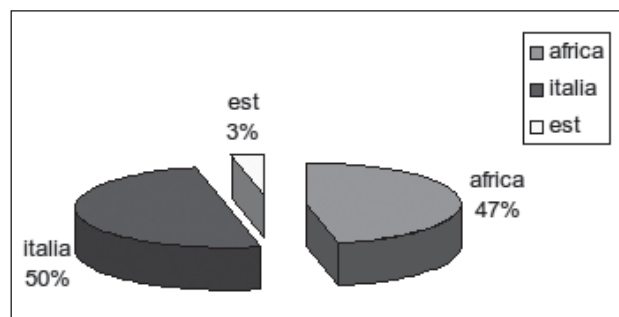


Fig. 2 - Paese di provenienza.

TABELLA V - GESTIONE DELLA GRAVIDANZA DAL PUNTO DI VISTA INFETTIVOLOGICO.

(a) Anamnesi	
Momento della diagnosi Esistenza di un precedente test positivo Motivo dell'esecuzione del test	domande importanti per un'analisi di eventuali fattori di rischio associati
Ricerca di dati relativi a malattie infettive	epatite tubercolosi polmonite malattie sessualmente trasmesse
Ricerca di eventuali	dismetabolismi (ipertensione, malattie cardiovascolari) neoplasie/malattie precancerose
Storia familiare Storia sociale Storia tossicologica Esistenza di un precedente trattamento antiretrovirale	
(b) Esame Fisico	
Dimagrimento Ridistribuzione del grasso corporeo Esame della cavità orale Esame obiettivo addome Esame delle stazioni linfonodali superficiali Esame dei genitali esterni/interni	sarcoma di Kaposi epatosplenomegalia adenomegalie HSV-condilomi, ecc...
(c) Esami di Laboratorio	
Paziente Naïve	Test ELISA (test di screening)- già in possesso della paziente Test di conferma, denominato il Western Blot (WB) HIV-RNA HIV-RNA > 150.000 Inizio terapia controllo dopo 1 mese, se soppressa antiretrovirale controlli ogni 3/4 mesi con uno vicino al parto
Paziente già in trattamento	CD4 se cd4 < 350 HIV-RNA CD4 HIV-RNA > 150.000 se cd4 < 350 HIV-RNA < 150.000 vicino al parto se soppressa controlli ogni 3/4 mesi con uno vicino al parto
Esami mensili associati	insulina AST-ALT glicemia creatinina azotemia fosforo colesterolo trigliceridi inibitori delle proteasi truvada inibitori delle proteasi, NNRTI

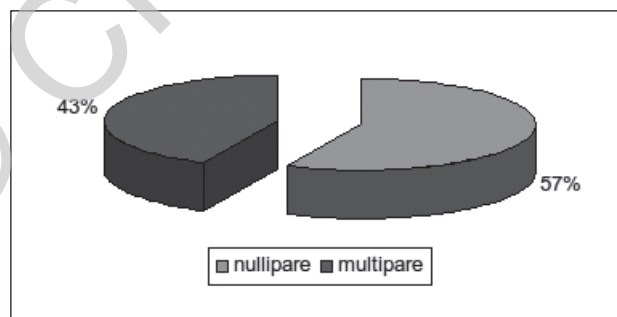


Fig. 3 - Parità.

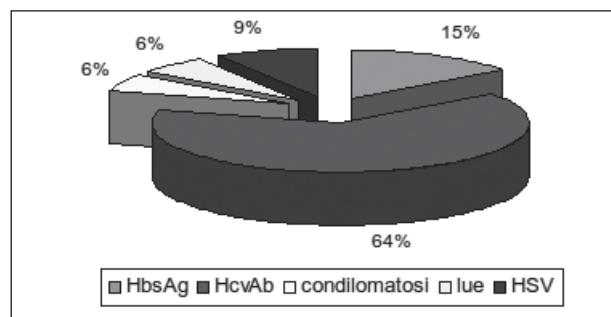


Fig. 4 - Coinfezioni.

TABELLA VI - PROTOCOLLO PER IL TAGLIO CESAREO ELETTIVO DELLA CLINICA OSTETRICA DI PARMA.

Taglio cesareo elettivo per HIV: linee guida
Indicazione: <u>Tutte</u> le gravide HIV positive, a 38 settimane di gestazione
RICOVERO
(preferibilmente la sera precedente all'intervento, per questioni organizzative)
<ul style="list-style-type: none"> • Effettuare APC • Pesare la paziente e registrare il peso in cartella (serve per il dosaggio della zidovudina) • Assicurarsi che la paziente continui la terapia antiretrovirale per os • Controllare la disponibilità di zidovudina soluzione iniettabile e della pompa ad infusione
IL GIORNO DEL CESAREO
Programmarlo preferibilmente come ultimo intervento (alle ore 11,00 circa)
Somministrare la terapia antiretrovirale per os alla madre: la profilassi intrapartum con AZT si <i>sovrappone</i> e non si sostituisce alla terapia in gravidanza.
Eccezione: non somministrare la d4T-Stavudina : antagonismo competitivo con la Zidovudina
Iniziare 3 ore prima del cesareo l'infusione di Zidovudina come da protocollo. L'iniezione di Zidovudina deve essere effettuata su un accesso venoso dedicato.
DOPO IL TAGLIO CESAREO
Inibire la montata latte (Cabergolina 2 cp)
Continuare la terapia antiretrovirale (salvo diverse indicazioni)
Contattare i curanti della Divisione di malattie infettive
Prof. Alessandro Grignaffini

L'analisi della modalità di trasmissione ha preso in esame la tossicodipendenza, la trasmissione sessuale e la trasmissione non nota; Figura 5. Nel 66% dei casi la trasmissione era sconosciuta.

Le pazienti in esame sono state tutte trattate con terapia antiretrovirale, nelle pazienti già in terapia prima della gravidanza sono stati sostituiti i farmaci antiretrovirali considerati nocivi per il feto, con farmaci sicuri, mentre nelle pazienti non trattate è stata impostata la terapia secondo le linee guide internazionali Figura 6.

La gravidanza in pazienti HIV positive non è scvrta da complicanze, nella Figura 7 sono rappresentate le patologie gravidiche del campione considerato, con una maggiore incidenza di epatogestosi e ipercines uterina.

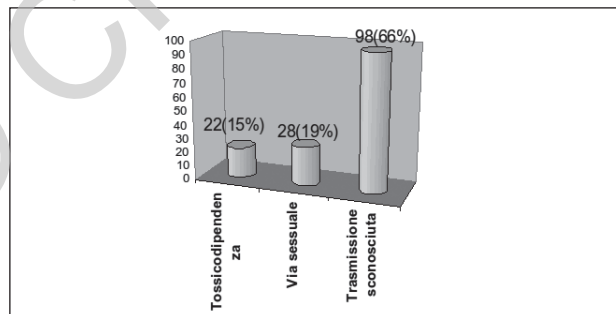


Fig. 5 - Modalità di trasmissione.

L'epoca gestazionale al momento del parto è stata superiore alle 37 settimane nell'87% dei casi. I casi di gravidanze espletate prima della 34a settimana sono state quattro: uno a 28 settimane per un feto con IU-GR, uno a 26 settimane per distacco intempestivo di placenta, un caso a 30 settimane per corionamniotite e un caso a 33 settimane per travaglio di parto inarrestabile Figura 8.

La somministrazione di zidovudina (AZT) al momento del parto e l'espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo, sono stati introdotti nel protocollo gestionale di queste pazienti a partire dal 1998.

Infatti nella Figura 9 e nella Tabella VI si nota come prima del 1998 l'utilizzo di AZT e l'espletamento

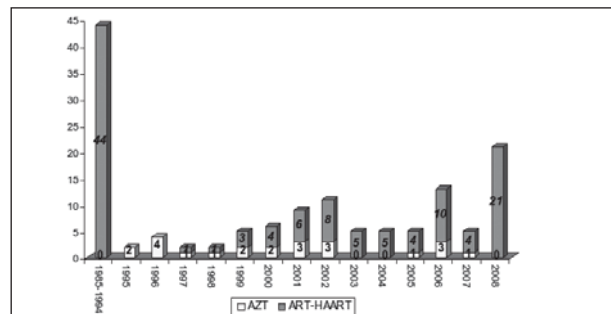


Fig. 6 - Terapia antiretrovirale in gravidanza.

TABELLA VII - PROTOCOLLO DELLA CLINICA.

Protocollo per la somministrazione di Zidovudina (retrovir) in pazienti HIV positive nel taglio cesareo elettivo
<p>1. PESARE LA PAZIENTE 2. PROGRAMMARE L'ESTRAZIONE DEL FETO DOPO 3 ORE DI INFUSIONE DI RETROVIR 3. SOMMINISTRARE LA DOSE DI ATTACCO DI AZT NELLA PRIMA ORA: 2 mg/kg/ora per 1 ora 4. CONTINUARE CON LA DOSE DI MANTENIMENTO FINO AL PARTO: 1mg/ kg/ ora fino al clampaggio del cordone ombelicale SEGNALARE IN <i>NURSERY</i> IL TRATTAMENTO EFFETTUATO SEGNALARE SUL REGISTRO DEI PARTI "PAZIENTE HIV POSITIVA TRATTATA CON RETROVIR"</p> <p style="text-align: center;">ESEMPIO DI MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE</p> <p>CON POMPA BROWN PER INFUSIONE: RETROVIR NON DILUITO (10 mg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il numero di ml da somministrare nella prima ora (DOSE DI ATTACCO) equivale al peso della paziente espresso in Kg diviso 5 DOSE ATACCO: Velocità di infusione in ml/ora=peso paziente (in Kg) / 5 • Il numero di ml da somministrare dopo la prima ora (DOSE DI MANTENIMENTO) equivale al peso della paziente espresso in Kg diviso 10 MANTENIMENTO: Velocità di infusione in ml /ora= peso paziente (in Kg)/ 10 Esempio: donna di 75 Kg • Durante la prima ora: 15 ml/ora • Dalla 2°ora al parto: 7,5 ml/ora <p>CON DEFLUSSORE E CONTAGOCCE: RETROVIR DILUITO (2 MG/ML)</p> <p>PRENDERE 1 FLACONE DA 25CC DI FISIOLGICA TOGLIERE 90 CC AGGIUNGERE AI 60 cc DI FISIOLGICA RESTANTI 40 cc DI RETROVIR (2 flaconi) SI OTTIENE UNA SOLUZIONE DI 200cc CONTENENTE 2 mg/ ml (400 mg in totale) DI RETROVIRUS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il numero di ml da somministrare nella prima ora (DOSE DI ATTACCO) equivale al peso della paziente espresso in Kg DOSE ATTACCO: Velocità di infusione in ml/ora=peso paziente (in Kg) DOSE ATTACCO: Velocità di infusione in gocce/minuto =peso paziente (in Kg) / 3 • Il numero di ml da somministrare dopo la prima ora (DOSE DI MANTENIMENTO) equivale al peso della paziente espresso in KG diviso 2 DOSE MANTENIMENTO: Velocità di infusione in ml/ora = peso paziente (in KG) / 2 DOSE MANAGEMENTO: Velocità di infusione in gocce/minuto = peso paziente (in Kg) / 6 Esempio: donna di 75 Kg • Durante la prima ora: 75 ml/ora, cioè 25 gtt/min • Dalla 2° al parto: 37,5 ml/ora, cioè 12,5 gtt/min <p>NB: IN OGNI CASO, DOPO LA PRIMA ORA OCCORRE CAMBIARE LA VELOCITÀ D'INFUSIONE QUINDI RICORDARSI DI FARLO CON UN TIMER</p>

del parto mediante taglio cesareo fosse utilizzato solo in una piccola parte delle pazienti, mentre dopo il 1998 questo protocollo è stato applicato a tutte le pazienti gravide HIV positive.

Nella Figura 10 si può vedere ancora meglio come dal 1985 al 2008 la percentuale di tagli cesarei programmati sia aumentata rispetto ai parti spontanei e anche ai tagli cesarei eseguiti in urgenza. Nel 2008 abbiamo avuto un parto spontaneo di una paziente che nel corso della gravidanza si è rifiutata di eseguire il test per HIV e quattro tagli cesarei urgenti, eseguiti due

per alterazioni cardiotocografiche al di fuori del travaglio e due per travaglio di parto insorto prima del giorno fissato per il taglio cesareo elettivo.

Per l'outcome feto-neonatale sono stati considerati: l'indice di APGAR al 1° minuto Figura 11 il peso alla nascita Figura 12 e la trasmissione verticale.

La Figura 13 mostra la percentuale di neonati, del campione in esame che si sono infettati; come si può vedere, dal 1998 ad oggi grazie al protocollo utilizzato non ci sono stati più bambini infettati in gravidanza e al momento del parto.

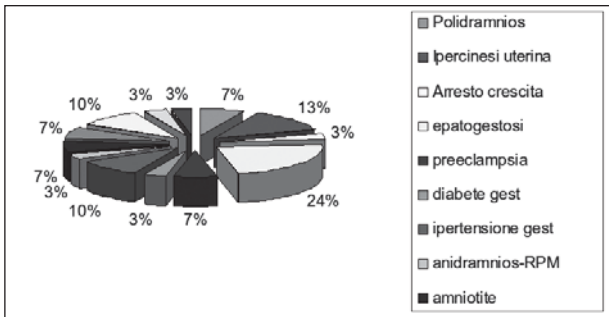


Fig. 7 - Patologie gravide associate.

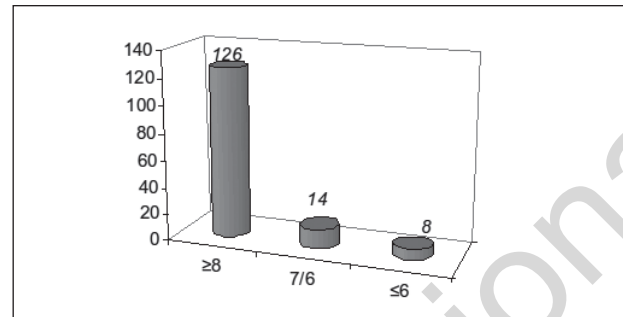


Fig. 11 - Indice di Apgar al I minuto.

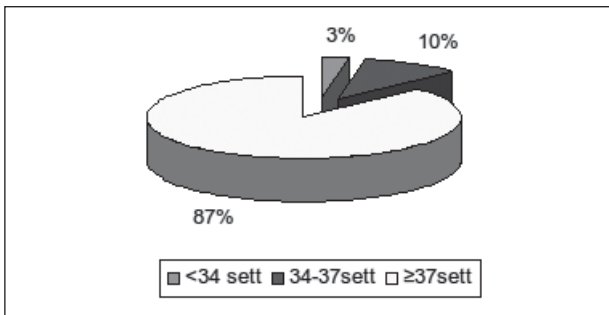


Fig. 8 - Epoca gestazionale al momento del parto.

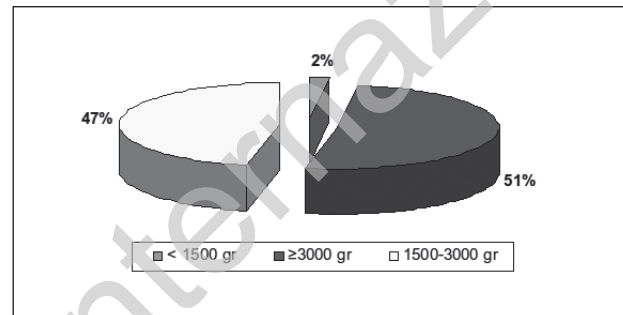


Fig. 12 - Peso alla nascita.

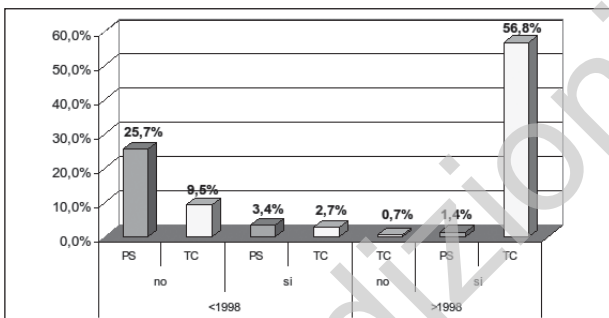


Fig. 9 - Utilizzo della zidovudina antepartum e modalità del parto.

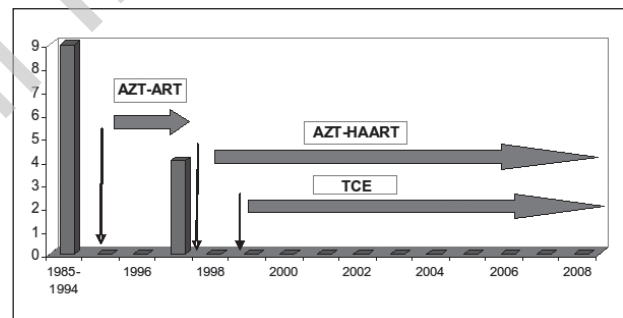


Fig. 13 - Trasmissione verticale.

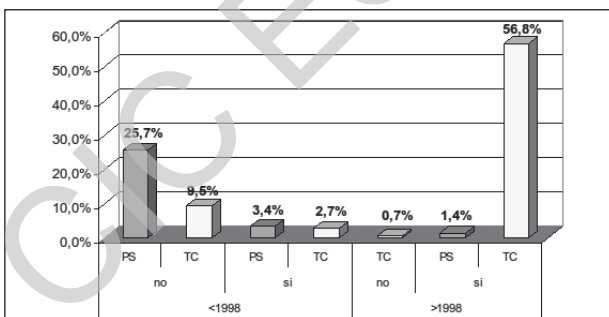


Fig. 10 - Modalità di espletamento parto.

Discussioni e conclusioni

La conoscenza del *timing* dell'infezione verticale, dei fattori di rischio e dei meccanismi patogenetici ad essa associati è essenziale per la corretta gestione

della gravidanza e la pianificazione degli interventi per prevenire la trasmissione verticale del virus dell'HIV (16).

Al di là della enfaticizzazione degli ottimi risultati ottenuti e consolidatisi nell'arco di questo ultimo ventennio, di cui non sentiamo la necessità, in quanto sono di estrema visibilità, ci preme di più sottolineare alcuni aspetti che l'esperienza maturata ha reso idonei a una revisione critica.

La probabilità di una trasmissione verticale del virus in occasione di manovre invasive messe in opera per la diagnosi prenatale delle cromosomopatie è tuttora oggetto di discussione.

I dati della letteratura supportano l'idea che le indagini invasive, con particolare riferimento all'amniocentesi, non aumentano il rischio di trasmissione ver-

ticale del virus, in pazienti selezionate e trattate con opportuna terapia antiretrovirale (2,4,11).

Esistono segnalazioni di tipo sporadico in letteratura in cui il trattamento di tipo retrovirale sarebbe stato messo in relazione con un' aumentata probabilità di morte endouterina del feto.

Nella casistica da noi presentata si sono registrate due MEF e un aborto tardivo alla 18^a settimana. In tutti questi tre casi si trattava di pazienti con ridotta *compliance* al trattamento farmacologico e che presentavano una carica virale non soppressa.

In tutti questi casi, ovviamente, non era in causa l'opportunità del trattamento, in quanto si trattava di pazienti con carica virale superiore alle 50 copie/ml.

Queste considerazioni tuttavia mettono le basi per la discussione sull'utilità nel rapporto rischi/benefici del trattamento antiretrovirale nelle pazienti con carica virale soppressa.

L'espletamento del parto mediante taglio cesareo elettivo ha indubbiamente contribuito nel tempo alla quasi totale soppressione della trasmissione verticale. Tuttavia è possibile che anche questo aspetto possa essere oggetto di revisione critica.

Come è stato segnalato anche in letteratura, pazienti con carica virale soppressa e libere dal trattamento antiretrovirale potrebbero partorire spontaneamente, in assenza di condizioni da aumentato rischio infettivologico (PROM) (1).

Bibliografia

1. Boer K, Nellen JF, Patel d, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, Sluman MA, van der Ende Me, Godfried MH. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *General Obstetrics* 2006; 1111-1471.
2. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Aug105(8):836-48.
3. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173- 80.
4. Davies Et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003 Feb;25(2):145-48, 149-52.
5. Dulbecco R et al. *Virologia*; Prima edizione; Zanichelli; 1993.
6. Epidemiology of HIV/AIDS-United States, 1981-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;55:589-592.
7. Harrison et al. *Principi di Medicina Interna*. Quattordicesima edizione; Libri Italia srl; Mc Graw-Hill; 2007.
8. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), the United Nations Children's Fund (UNICEF), and the United State Agency for International Development (USAID). *Children on the brink 2004: a joint report of new orphan estimates and framework for action*. Available at: http://www.unicef.org/adolescence/files/cob_layout6-013.pdf. Accessed March 31, 2008.
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization (WHO). *AIDS epidemic update: 2007*. Available at: <http://www.youandaids.org/Infocus/epidemic%20update%202007.pdf>. Accessed March 31, 2008.
10. Kourtis Ap. et al. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA* 2001;285:709-12.
11. Laurent Mandelbrot et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Research Obstetrics*.
12. M. La Placa et al. *Principi di microbiologia medica*. Nona edizione; Bologna; Esculapio Editore; 2001.
13. Ministero della Sanità. Commissione Nazionale AIDS. Aggiornamento sulla terapia antiretrovirale Dell'infezione da HIV, 2001.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (March 8, 2008).
15. Robbins et al. *Le basi patologiche delle malattie*. Sesta edizione; Piccin, 1999.
16. Vicente Maiques et al. HIV detection in amniotic fluid samples Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 108 (2003)137-141.
17. World Health Organization. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access-recommendations for a public health approach*. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtctguidelines3.pdf>. Accessed March 31, 2008.
18. Wu Z, Sullivan SG, Wang Y, Rotheram-Borus MJ, Detels R. Evolution of China's response to HIV/AIDS. *Lancet*. 2007; 369:679-690.