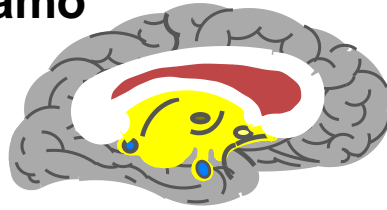


Dagli ormoni agli embrioni

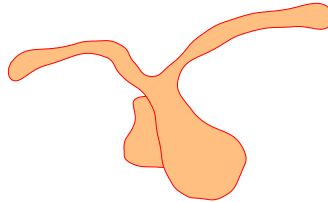
ipotalamo



GnRH

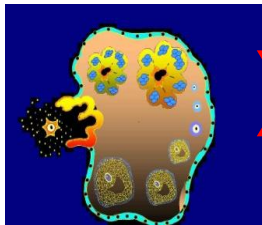


ipofisi

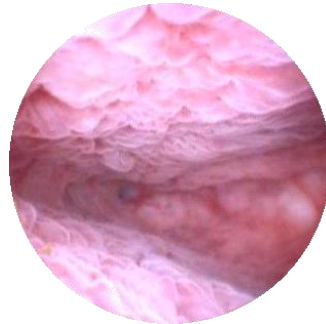


LH-FSH

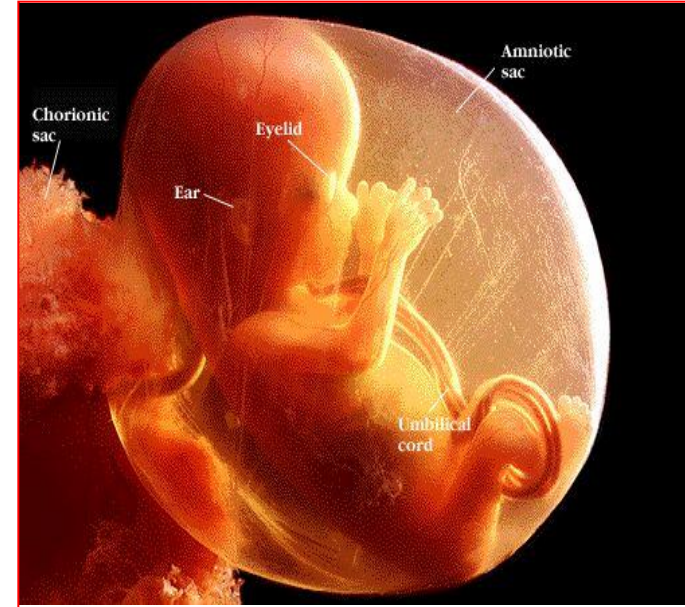
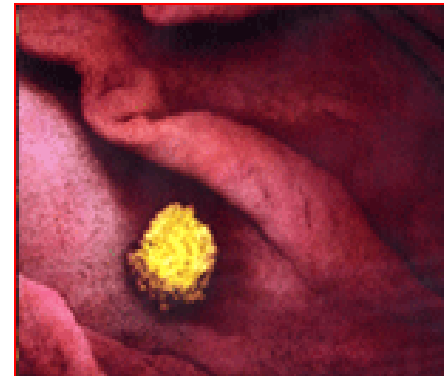
Ovaio



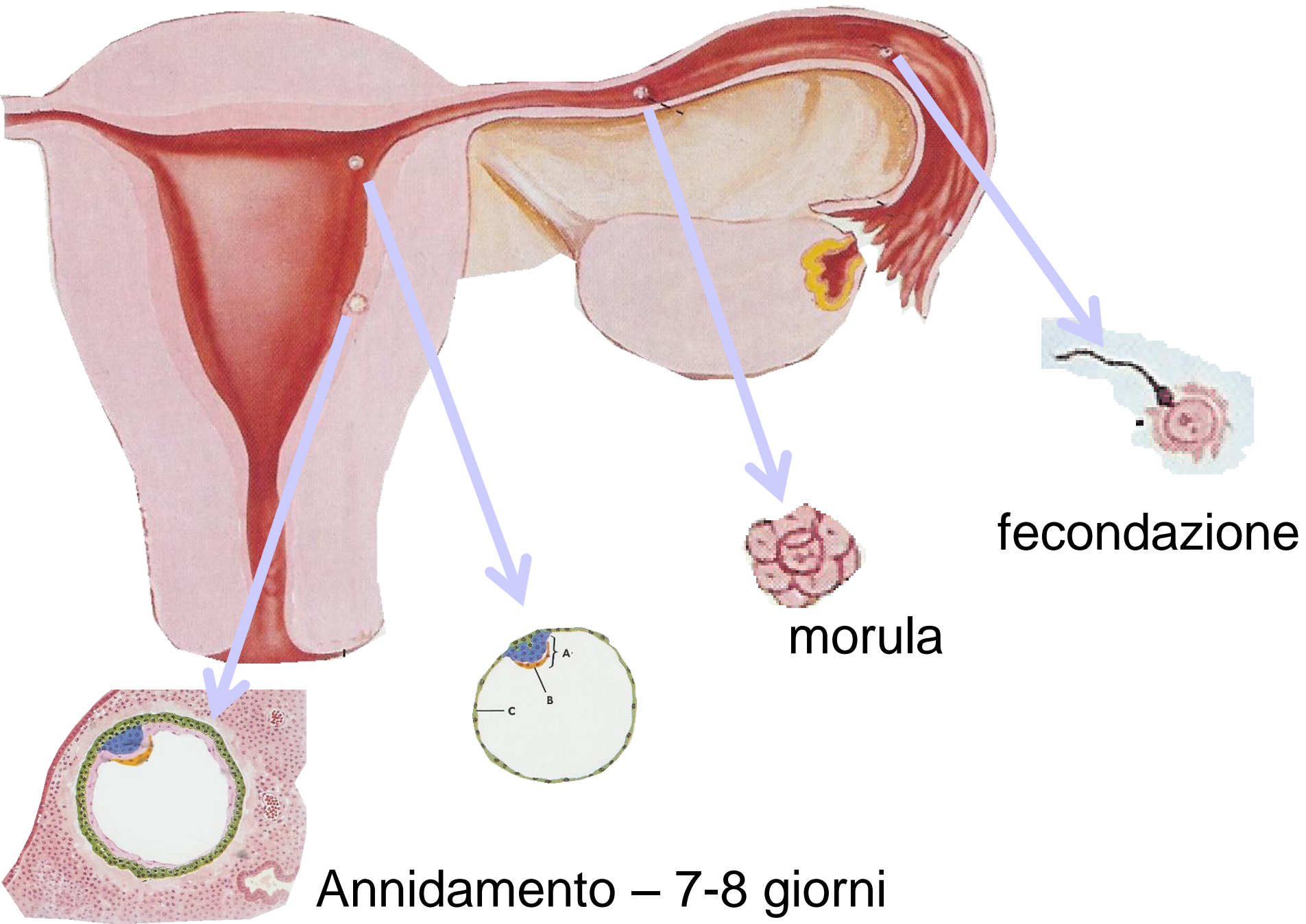
Estrogeni
progesterone
inibina B
AMH



Endometrio
Miometrio

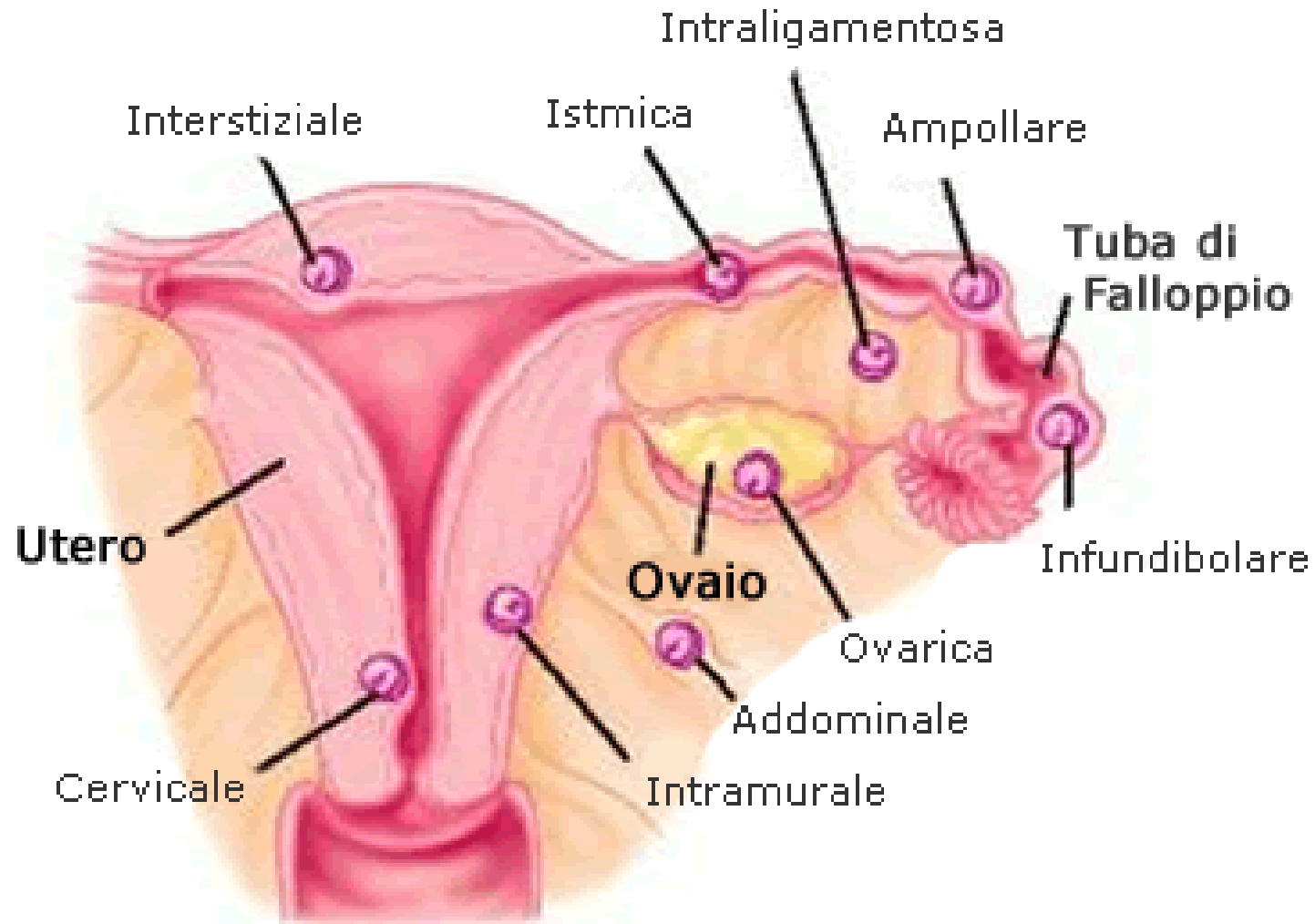


Embrione

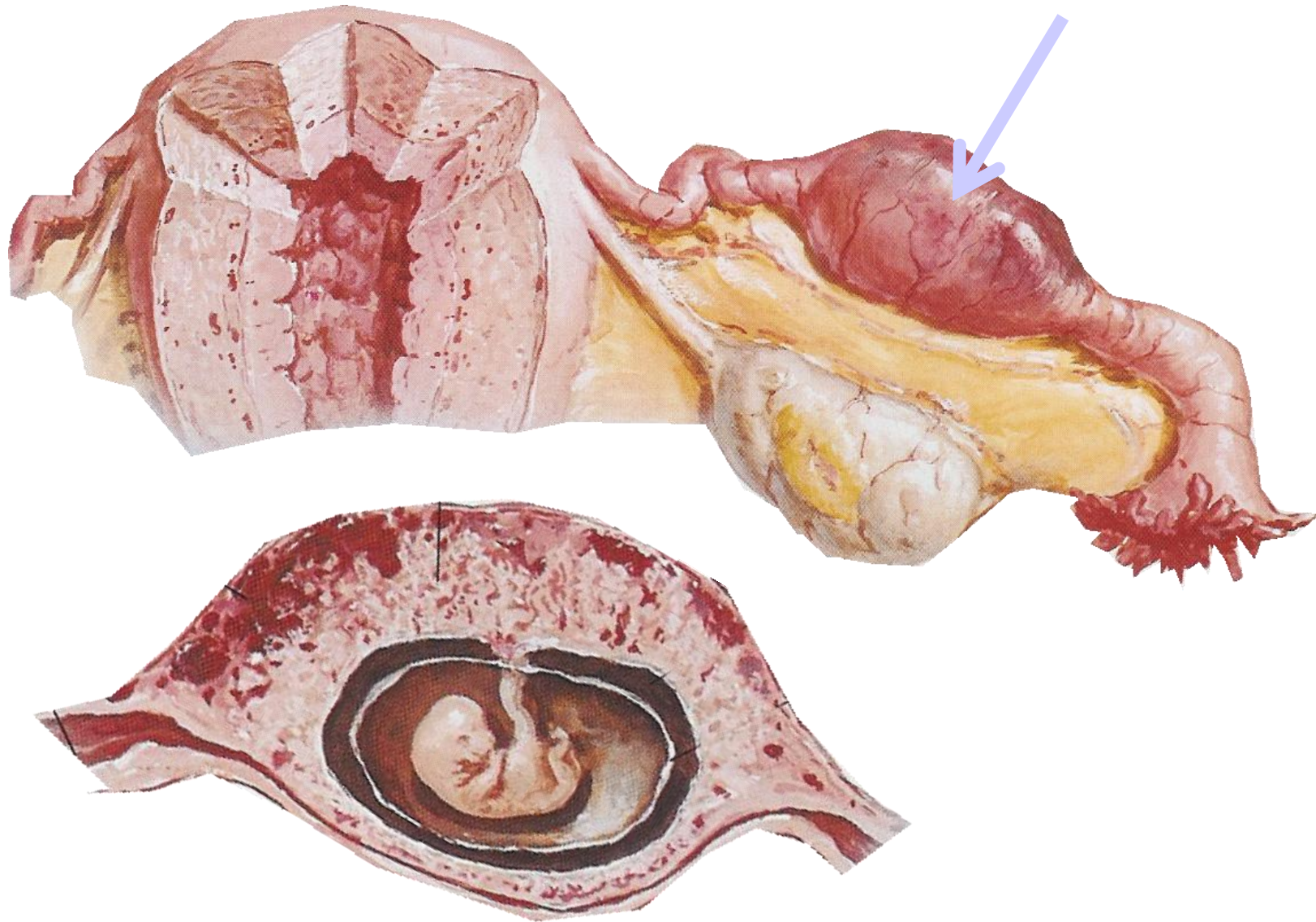


- Gravidanza extrauterina
- Adattamenti del corpo in gravidanza
- Monitoraggio della gravidanza
- Gravidanza multipla

Gravidanza extrauterina



Gravidanza tubarica



Epidemiologia delle gravidanze extrauterine

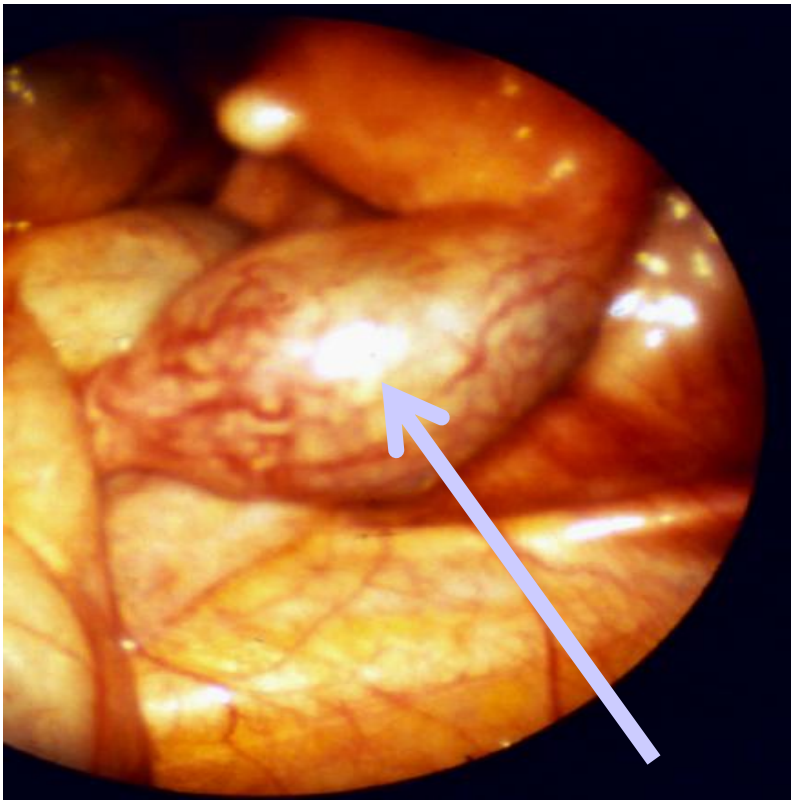
	Frequenza/ 100 gravidanze	Morti / 1000 casi	% morti materne
1970	0.45	3.5	7.8
1980	1.05	0.9	14.7
1987	1.68	0.3	12.0

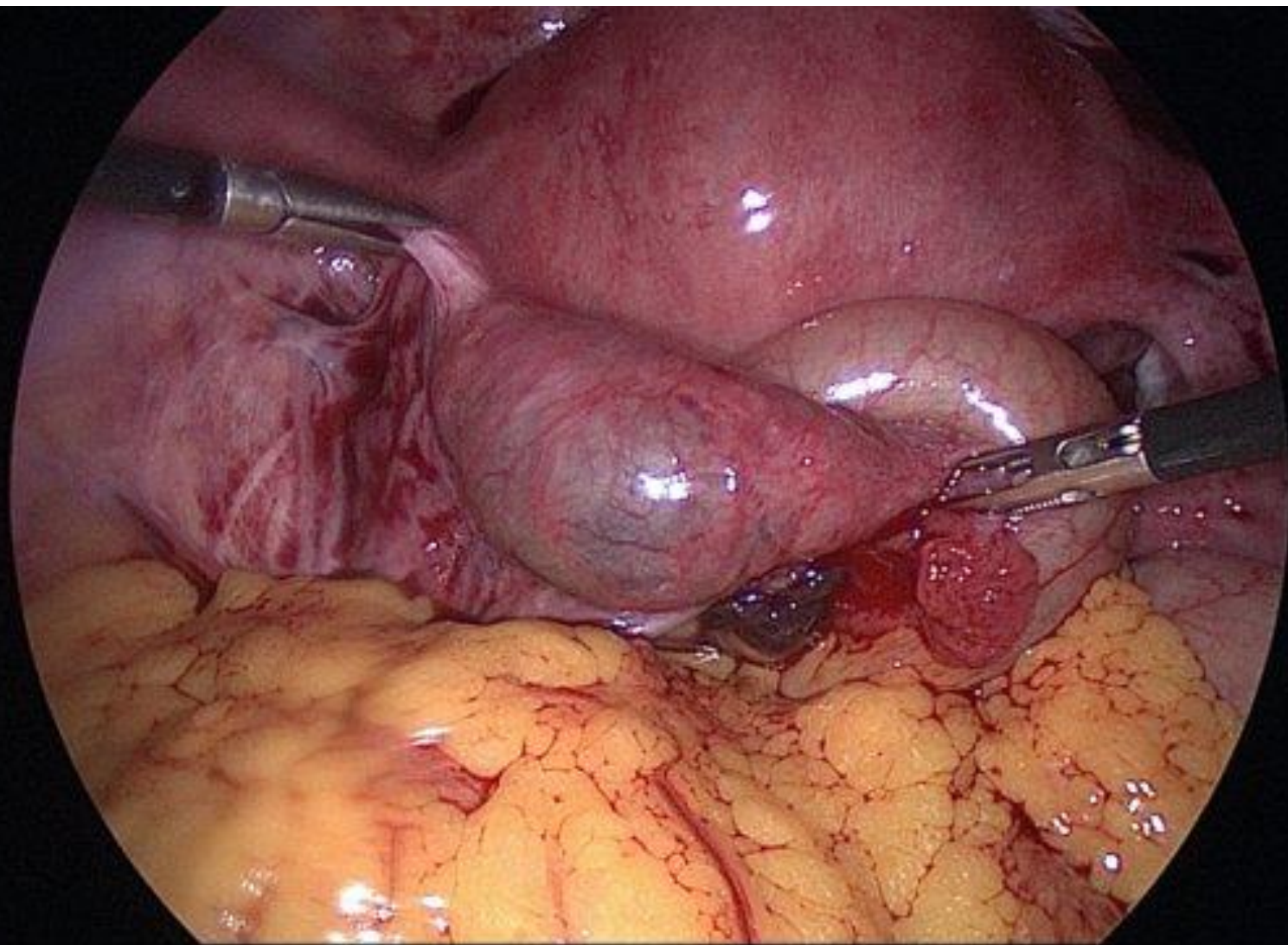
Eziologia della gravidanza extrauterina

- Flogosi pelviche/salpingiti
- Induzione dell'ovulazione/FIVET
- Fumo di sigaretta

Gravidanza extrauterina sintomatologia

- Metrorragia: sfaldamento decidua (insufficiente produzione progesterone), emorragia proveniente dalla salpinge
- Dolore: contrazioni uterine, distensione della salpinge, emoperitoneo
- Addome acuto, shock emorragico: rottura della salpinge con emoperitoneo





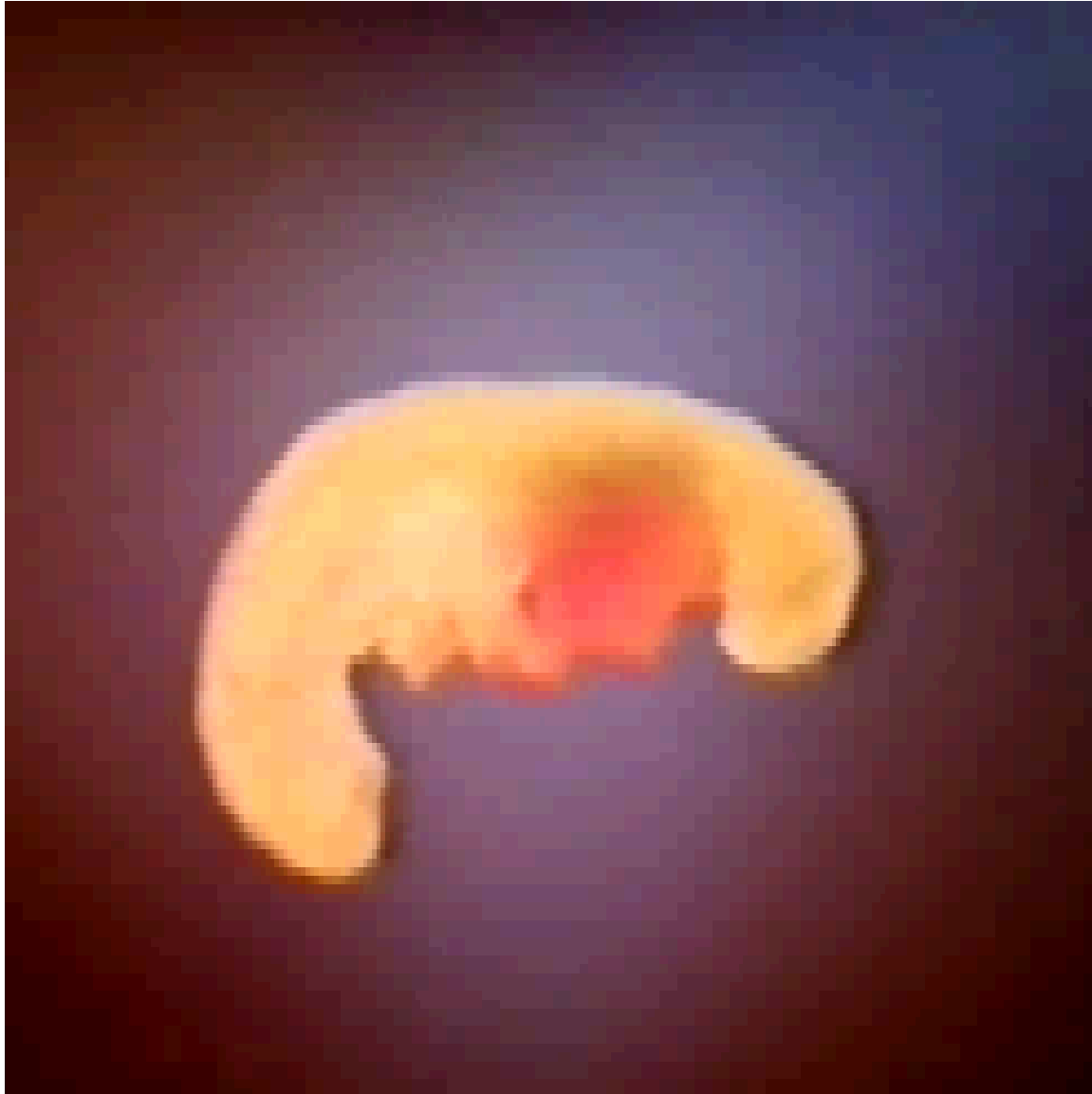
Gravidanza extrauterina : diagnosi

- Anamnesi, clinica (dolore, perdite ematiche)
- Ecografia
 - Mancata visualizzazione ecografica di camera gestazionale intrauterina in una paziente gravida (β -hCG positiva)
 - dimostrazione della camera gestazionale ectopica può essere impossibile
- Dosaggio β -hCG

Gravidanza extrauterina terapia

- Risoluzione spontanea 50% dei casi
- Chirurgia (salpingectomia, salpingotomia) inevitabile nei casi di rottura della salpinge, voluminose tumefazioni tubariche, o ad evoluzione rapida
- Condotta di attesa/terapia medica (metotrexate) nei casi con piccole lesioni poco evolutive

GRAVIDANZA



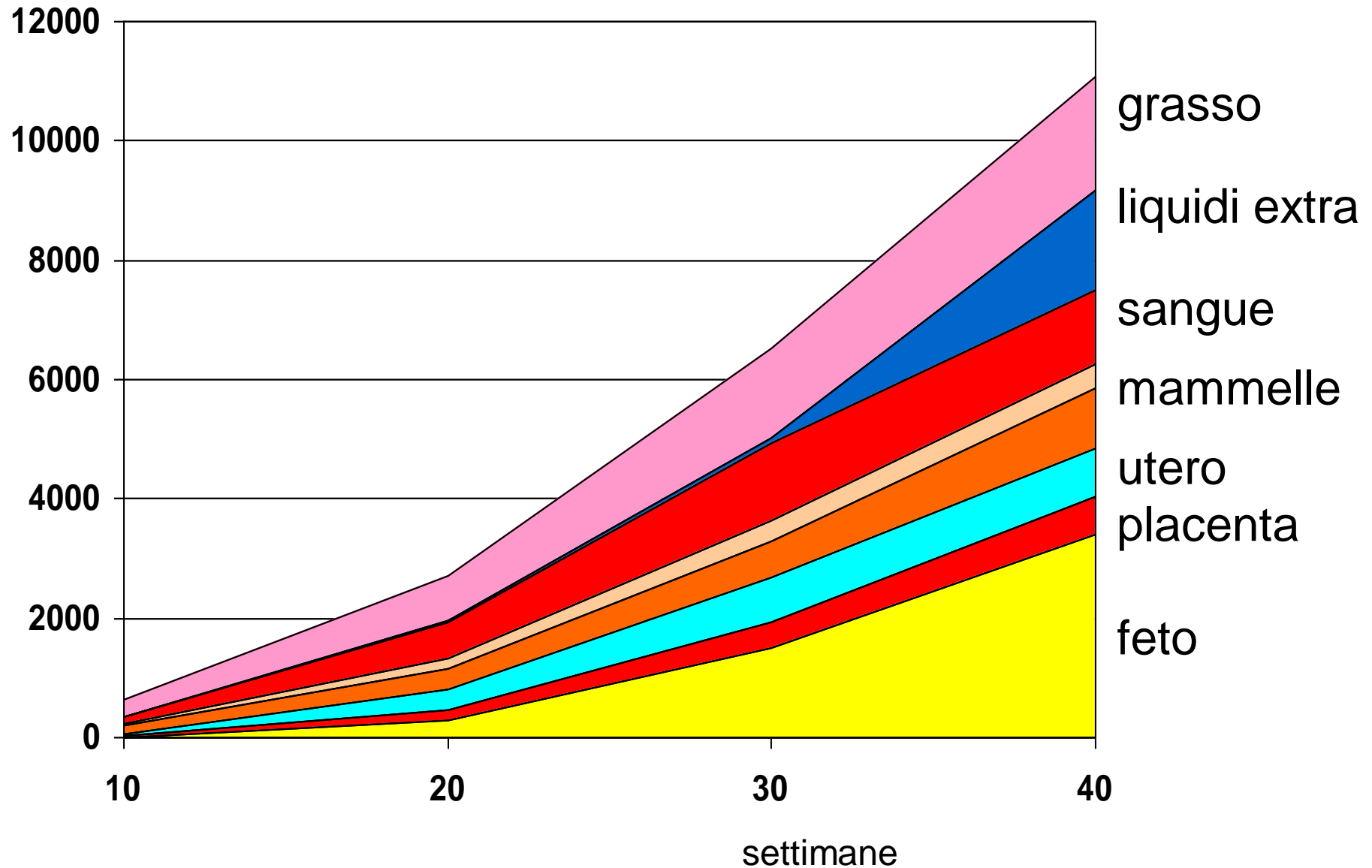
Adattamenti materni premessi

- L'organismo materno va incontro a profonde modificazioni nel corso della gravidanza
- Gli adattamenti sono locali, legati allo sviluppo dell'utero, di altri apparati e di natura metabolica
- Gli adattamenti a distanza sono in larga misura determinati dalla produzione di sostanze (progesterone, HPL) da parte della placenta

Modificazioni dell'organismo materno in gravidanza

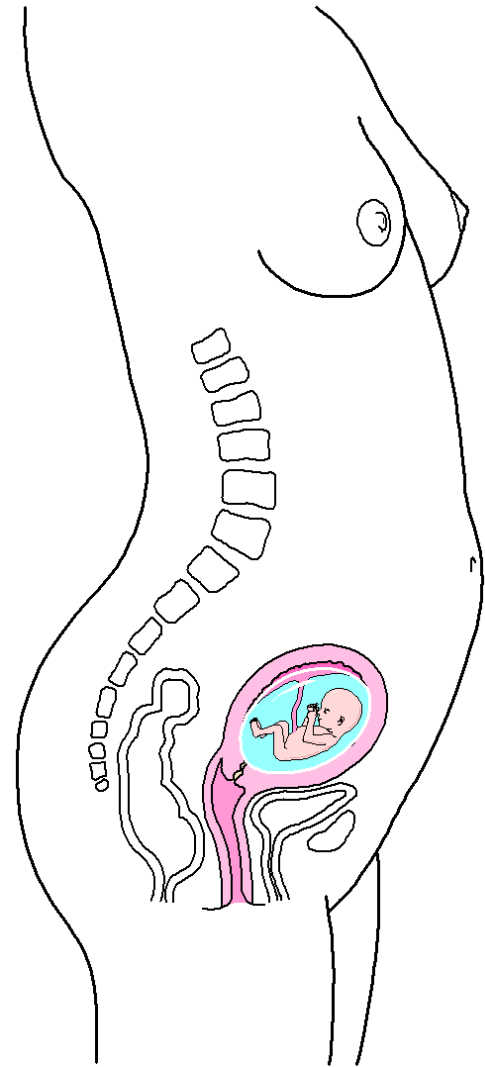
1. Aumento ponderale
2. Apparato genitale
3. Volume e composizione del sangue
4. Apparato cardiovascolare
5. Apparato urinario
6. Apparato digerente
7. Apparato muscolo-scheletrico

1. Incremento ponderale in gravidanza

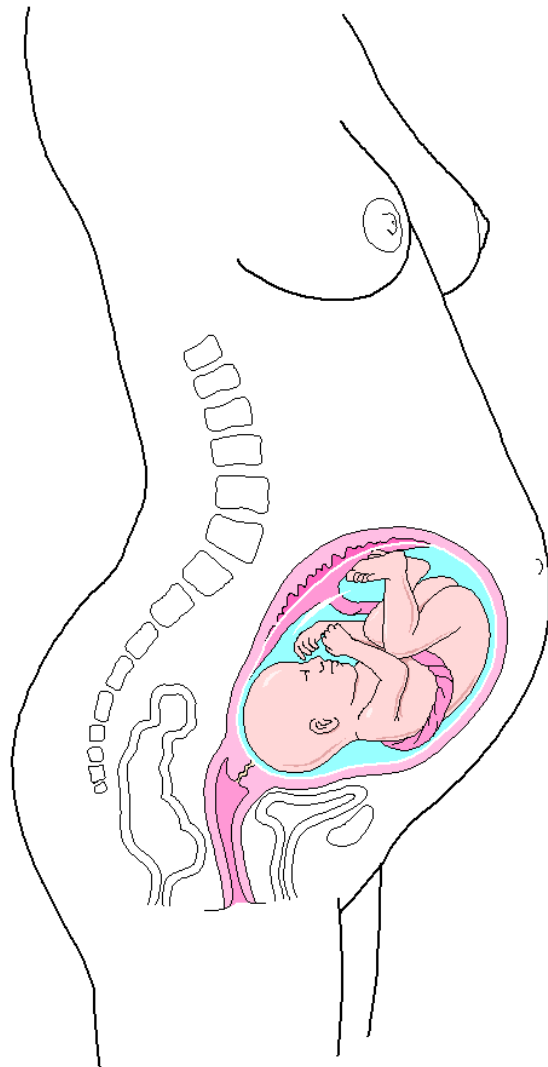


2. Modificazioni dell'apparato genitale

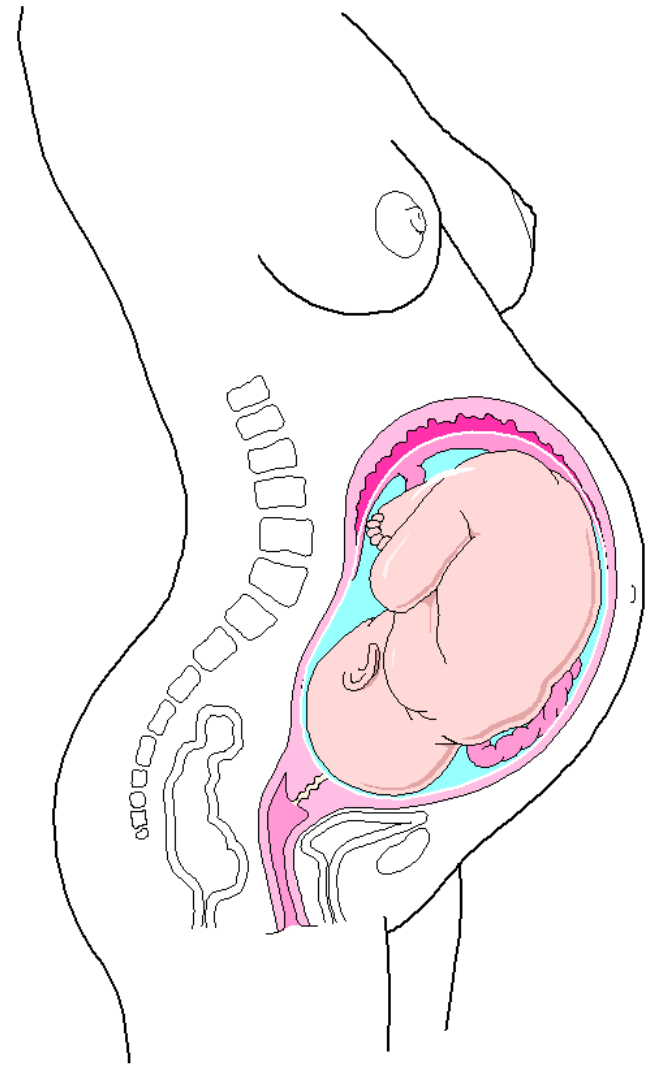
- Aumento di volume dell'utero
- Rammollimento della cervice
- Proliferazione delle ghiandole endocervicali



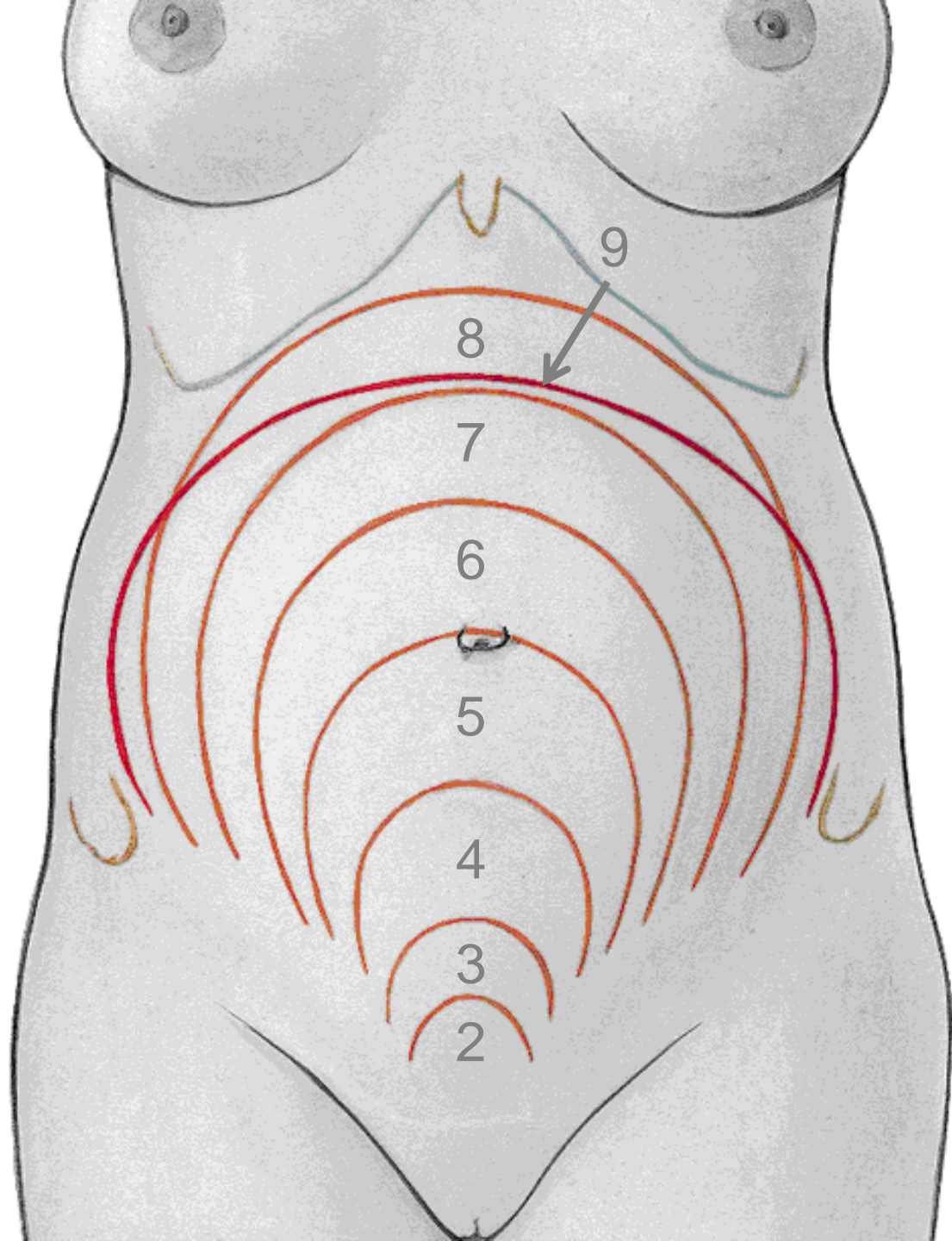
12 sett



24 sett



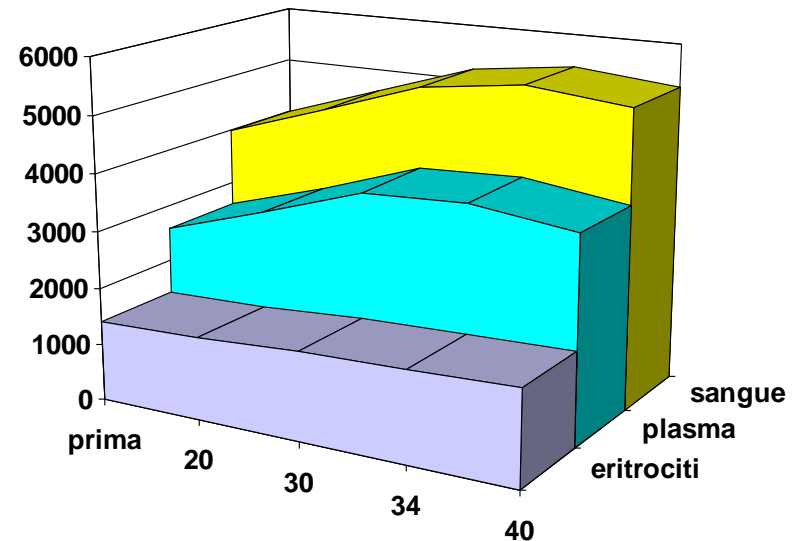
40 sett



9
8
7
6
5
4
3
2

3. Aumento di volume ematico

- Garantisce la portata supplementare alla placenta e al feto (500-600 ml/minuto nel terzo trimestre)
- Bilancia la perdita ematica al momento del parto (mediamente 500 ml)
- L'aumento differenziato di plasma/massa eritrocitaria favorisce il microcircolo, riduce l'impegno cardiovascolare



4. Modificazioni dell'apparato cardiovascolare

- Modificazione della posizione del cuore per elevazione del diaframma
- Aumento di volume del cuore (circa 75 ml)
- Deviazione asse elettrico (verso sinistra 15-28 gradi)
- Aumento della frequenza cardiaca e della gettata cardiaca
- Riduzione della pressione arteriosa (sviluppo del circolo placentare)

Edemi in gravidanza

- Ritenzione di sodio e idrica
- Diminuzione della osmolarità ematica



Edema declive
improntabile 80% delle
gravide

Varici in gravidanza

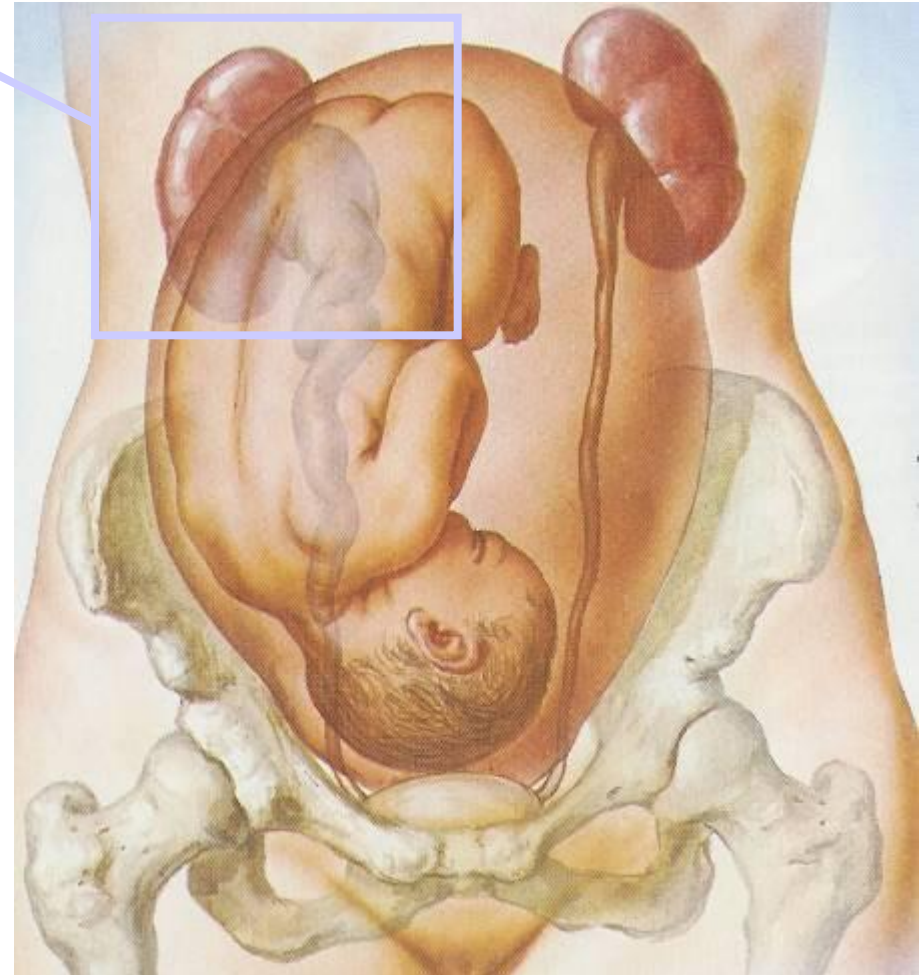
- Aumento della volemia
- Congestione dei genitali interni
- Diminuzione del tono venoso



5. Modificazioni dell'apparato urinario

- Dilatazione ureterale più marcata a destra (atonia e fattori compressivi)
- Aumento della filtrazione glomerulare con diminuzione di creatinina, urea e acido urico
- Glicosuria
- Ritenzione di sodio/idrica

Idroureteronefrosi in gravidanza



- Compressione da parte dell'utero gravido
- Distensione uretere indotta dal progesterone

Gravidanza e infezione delle vie urinarie

- Infezioni delle vie urinarie sono frequenti in gravidanza
- Infezioni delle basse vie (cistiti) sono spesso complicate da infezioni delle alte vie (cistopieliti/pielonefriti) che si associano ad un rischio molto aumentato di parto prematuro
- In gravidanza, l'esame urine va controllato ogni mese; in caso di dubbio *urinocultura*

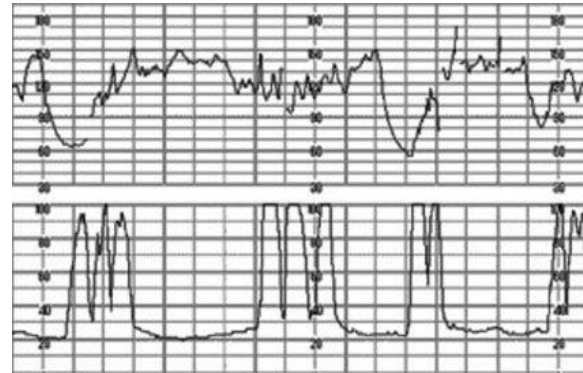
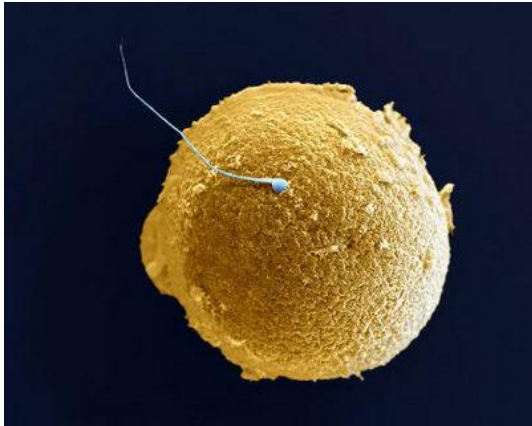
6. Modificazioni dell'apparato digerente

- Frequenti disturbi digestivi
- Nausea/vomito (iperemesi gravidica)
- Scialorrea
- Pirosi (rilasciamento del cardias con reflusso gastro-esofageo)
- Motilità intestinale diminuita con stipsi

Adattamenti dell'organismo materno in gravidanza - sintesi

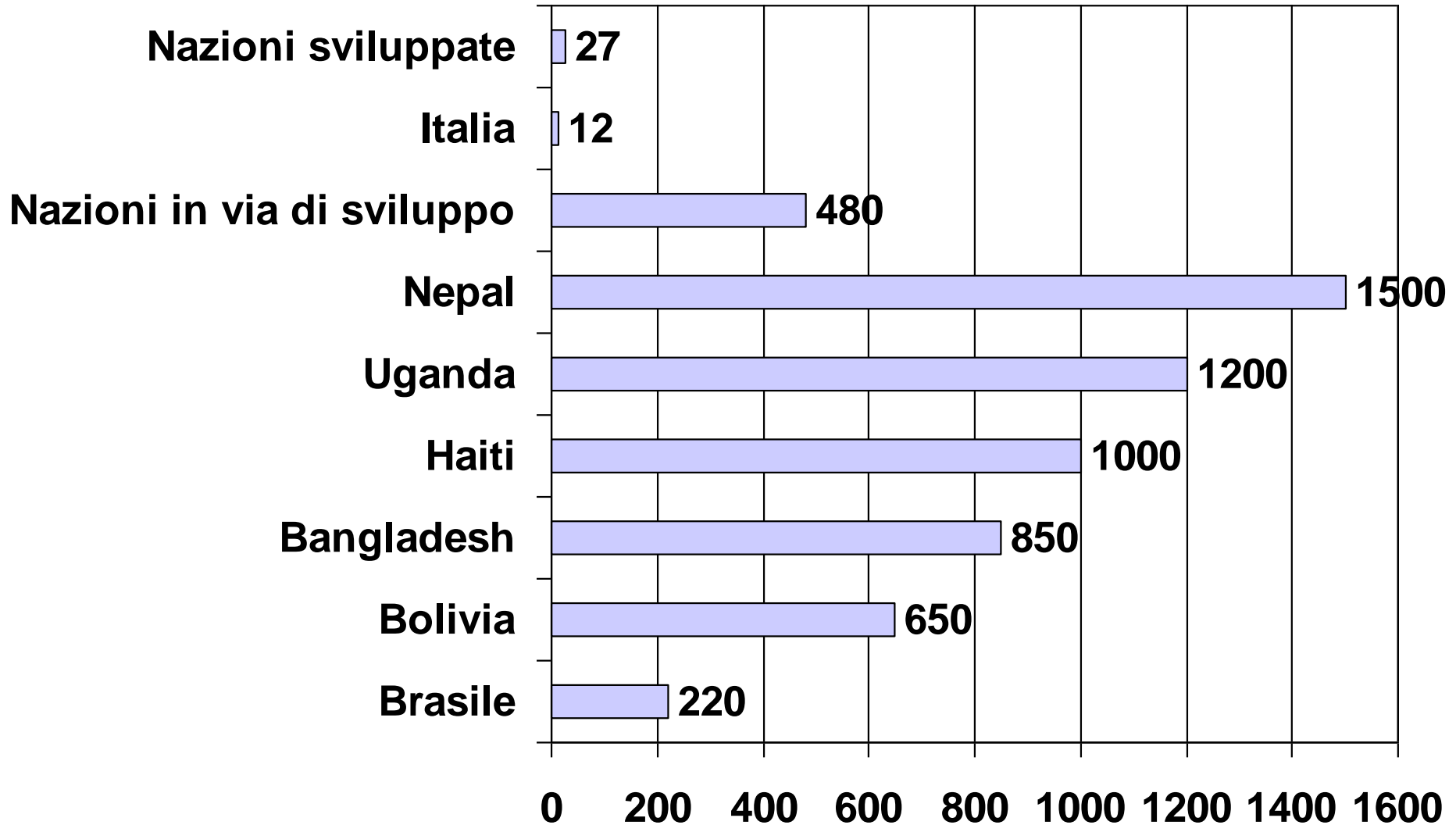
- La gravidanza determina profonde modificazioni dell'organismo materno, locali e a distanza
- I fenomeni principali comprendono: incremento ponderale, emodiluizione, aumento della gettata cardiaca, riduzione della pressione arteriosa
- Frequenti sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, stipsi), edemi agli arti inferiori, dolore lombare/pelvico

MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA



Mortalità materna

morti in gravidanza o < 42 giorni dal termine: 100,000 nati

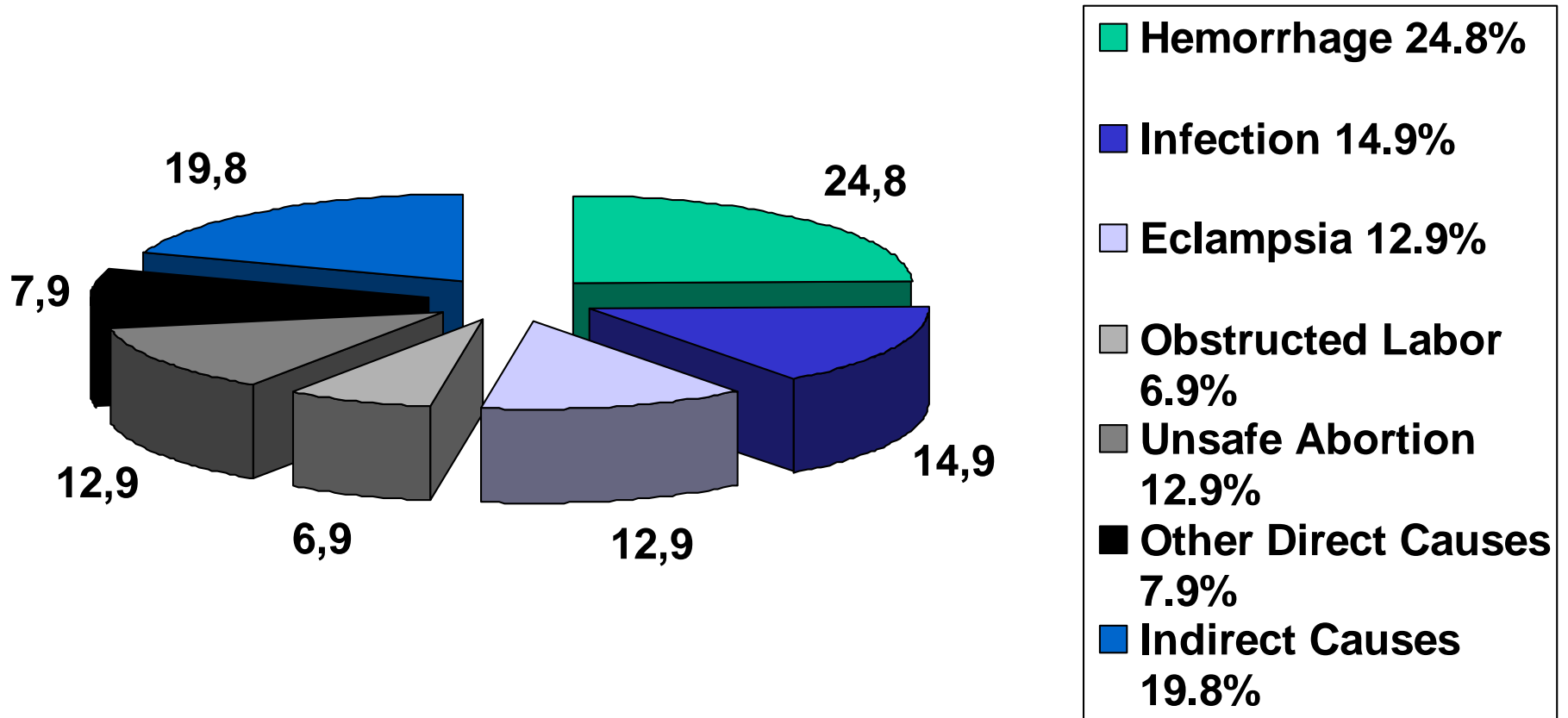


Maternal Mortality: A Global Tragedy

- Annually, 585,000 women die of pregnancy related complications
 - 99% in developing world
 - ~ 1% in developed countries



Global Causes of Maternal Mortality



Cause di morte materna nelle nazioni sviluppate

- Emorragia intracranica
- Cardiomiopatia peri-partum
- Tromboembolia
- Pre-eclampsia
- Condizioni patologiche pre-esistenti alla gravidanza
- Suicidio

Igiene della gravidanza: quadro normativo del lavoro in gravidanza (in Italia)

- Astensione obbligatoria da due mesi prima della data prevista del parto
- Astensione immediata in caso di lavori insalubri o pericolosi per la gravidanza
- Astensione immediata in caso di ‘gravidanza a rischio’ (certificato dello specialista)
- Astensione di 6 mesi dopo il parto, condivisa eventualmente con il partner

NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

- La dieta materna influenza la salute del bambino sia a breve termine che probabilmente a lungo termine
- La necessità di calorie, proteine, vitamine, minerali e acqua aumenta, ma per ogni donna questo aumento è differente
- Età, peso, attività fisica, metabolismo influenzano quanto una donna deve mangiare per un adeguato aumento di peso sia in gravidanza che in allattamento

NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

- L'allattamento è il miglior modo per nutrire il bambino. In allattamento è necessaria una dieta varia e bilanciata che assicuri i nutrienti per la madre ed il bambino
- Alcuni accorgimenti prima della gravidanza riducono l'incidenza di malformazioni fetali, parto pretermine e ritardo di crescita.



NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Nutrient	Non-Pregnant	Pregnant
*Energy (kilocalories per day)	adequate	+300
Vitamin A (mcg RE)	800	800
*Vitamin D (mcg)	5	5
Vitamin E (mg)	8	10
Vitamin C (mg)	60	70
Thiamin (mg)	1.1	1.4
Riboflavin (mg)	1.1	1.4
Niacin (mg)	14	18
Vitamin B6 (mg)	1.3	1.9
Vitamin B12 (mg)	2.4	2.6
Folate (mcg)	400	600
*Calcium (mg)	1000	19-50 yrs.=1000 <19yrs.=1300
*Phosphorus (mg)	700	19-50 yrs.=700 <19 yrs.=1250
Magnesium (mg)	310-320	
Iron (mg)	15	19-50 yrs=350-360 <19yrs.=400
Zinc (mg)	12	30
Iodine (mcg)	150	15
Selenium (mcg)	55	175
		65

FARMACI IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

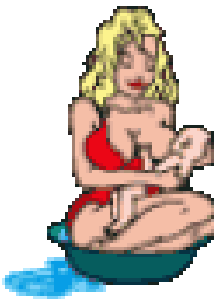
- **Regole per uso di farmaci in gravidanza**

- Evita tutti i farmaci, finchè possibile
- Evita i farmaci nel **1 trimestre**
- Se necessario usa farmaci alle dosi più basse, per il minor periodo di tempo
- Valuta sempre rapporto rischio/beneficio.
- Informati sui rischi

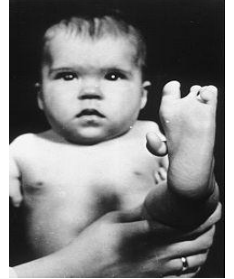


- **Regole per uso farmaci in allattamento**

- Uso di farmaci raramente richiede sospensione dell'allattamento
- Se farmaco non sicuro allatta solo dopo congruo periodo di tempo in base alla vita media del farmaco
- Controlla il bambino per eventuali effetti collaterali



Thalidomide disaster- 1961



- **Birth defects (phocomelia) due to thalidomide taken during early pregnancy.**
- **The United States Food and Drug Administration (US-FDA) has categorized the drugs into five (5) categories on the basis of its intake during pregnancy and risk to fetus.**



- **Category-A (safe)**

- **Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester**
- **(and there is no evidence of a risk in late trimesters II & III),**
- **Possibility of fetal harm appears remote.**
- **E.g. Replacement dose of thyroid hormones**

- **Category-B**

- **Animal studies showed no harm to fetus**
- **But, no adequate and well-controlled studies in pregnant women,**
- **or animal studies have shown an adverse effect,**
- **but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus**

- **Category-C**

- **Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women**
- **or studies in women and animals are not available.**
- **Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to fetus**

- **Category-D**

- **There is positive evidence of human fetal risk,**
- **but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk**
- **(e.g. if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).**
- **E.g. ACE inhibitors.**

Category-X (definite human teratogenic risk)

- **Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities**
- **or there is evidence of fetal risk based on human experience or both,**
- **and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit.**
- **Drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.**
- **E.g. thalidomide, retinoids etc.**

Visite in gravidanza

- ?Visita preconcezionale
- Anamnesi per:
 - malattie pre-esistenti
 - precedenti ostetrici sfavorevoli
 - fattori di rischio per anomalie fetali
- Visite ostetriche (palpazione bimanuale) quando necessario; consigliato per lo screening del parto prematuro a 25-28 e 30-32 settimane
- Controllo PA ogni mese
- Il numero di visite in gravidanza è spesso usato come un indicatore sanitario

DM 27.11.2012: PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

1 TRIMESTRE

1. Test combinato/ecografia ostetrica
2. Gruppo sanguigno e fattore Rh, test di Coombs indiretto
3. Tests: rubeo, toxo, VDRL, TPHA, hCV, chlamidya, gonorrea, HIV
4. Emocromo, emoglobine anomale
5. Esame urine, urinocoltura
6. Glicemia, emoglobina glicata, GOT, GPT,
7. Pap test



DM 27.11.2012: PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

2 TRIMESTRE

1. Ecografia ostetrica morfologica
2. Tests: rubeo, toxo
3. Esame urine
4. OGTT 75 g



DM 27.11.2012: PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

3 TRIMESTRE

1. Test di Coombs indiretto
2. Tests: toxo, VDRL, TPHA, HIV, HBsAg
3. Emocromo
4. Esame urine
5. Ecografia ostetrica (solo su indicazione clinica)

6. Tampone streptococco

41 SETTIMANA

1. Cardiotocografia esterna
2. Ecografia valutazione liquido amniotico



Principali infezioni in gravidanza pericolose per il feto (TORCH)

- TOxoplasmosi
- Rosolia
- Citomegalovirus
- Herpes virus

Toxoplasmosi

- Eziologia: toxoplasma gondii
- Modalità di trasmissione: ospite definitivo gatto, vie di trasmissione carne poco cotta, verdure non/poco lavate
- Danno fetale: cerebrale, neurosensoriale, sistemico
- Suscettibilità: tutta la gravidanza
- Prevenzione: misure igieniche
- Terapia: antibiotici (rovamicina soprattutto)

Rosolia

- Etiologia: virus della rosolia
- Modalità di trasmissione: contagio interumano
- Danno fetale: cerebrale, neurosensoriale, sistemico
- Suscettibilità: < 16 settimane
- Prevenzione: vaccinazione
- Terapia: nessuna

Citomegalovirus

- Eziologia: citomegalovirus
- Modalità di trasmissione: contagio interumano (soprattutto urine lattanti)
- Danno fetale: cerebrale, neurosensoriale, sistemico
- Suscettibilità: tutta la gravidanza
- Prevenzione: (misure igieniche)
- Terapia: nessuna

Prevenzione delle infezioni del gruppo TORCH

- Vaccinazione rosolia, misure igieniche toxoplasmosi e citomegalovirus
- Sierologia all'inizio della gravidanza per identificare i soggetti immuni e controlli seriatî nelle pazienti recettive
- Raccomandata la ricerca sistematica per rosolia e toxoplasmosi, discussa la ricerca del CMV (possibile riattivazione, probabilità di infezione fetale relativamente bassa ~ 10%)

Infezione da HIV in gravidanza

- Esiste un rischio di trasmissione verticale la cui natura dipende da vari fattori
- La somministrazione di un agente antivirale prima del travaglio e un parto cesareo riducono la probabilità di trasmissione
- La ricerca HIV è *consigliata* alle pazienti gravide (previo consenso informato)

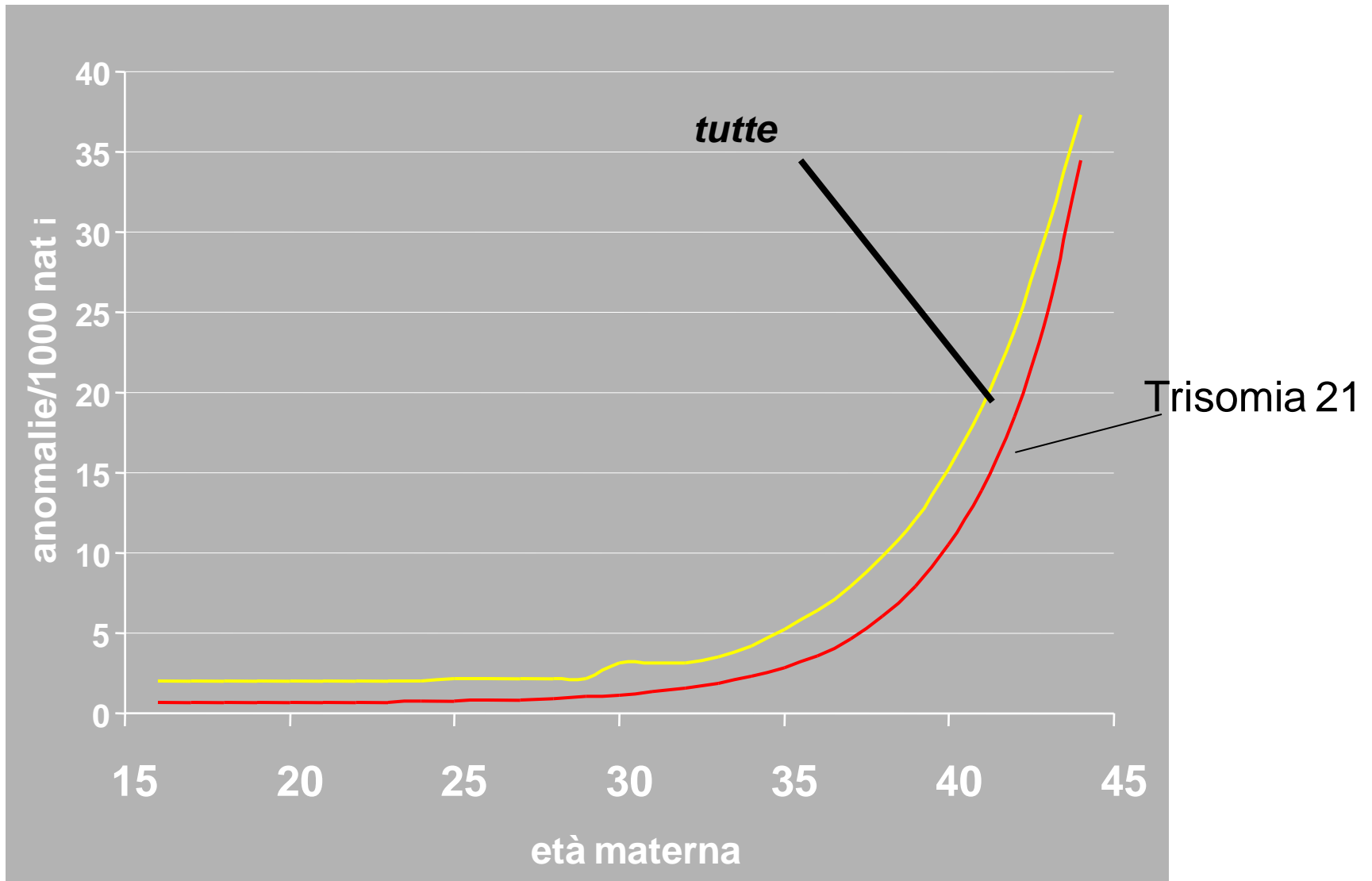
Anomalie congenite: categorie principali

1. Malformazioni
 - Isolate
 - Multiple
2. Anomalie cromosomiche
3. Malattie genetiche/metaboliche/
funzionali

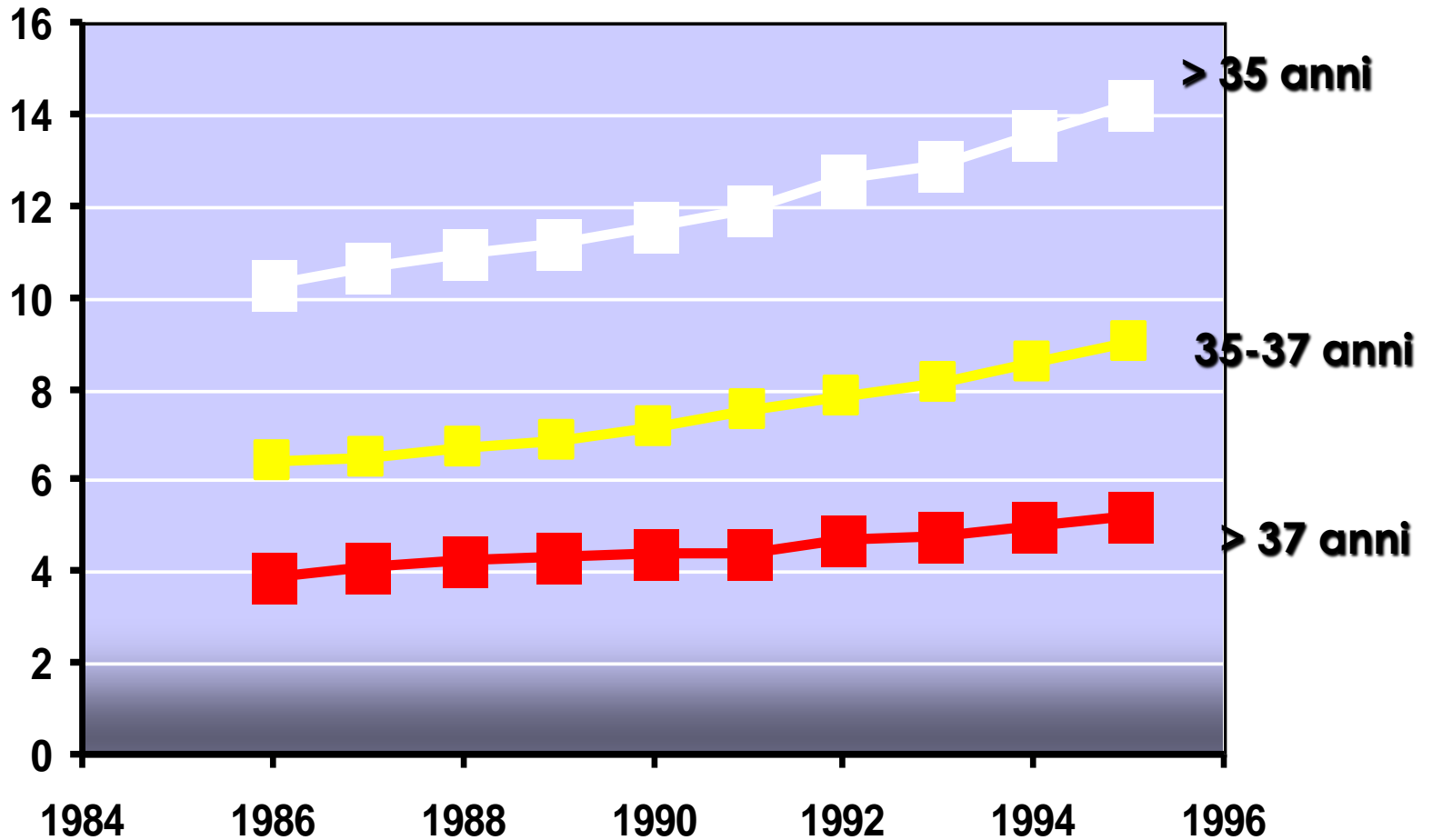
Screening vs diagnosi

- Esame di screening: indagine sistematica su un grande gruppo di pazienti (anche popolazione generale) finalizzata a identificare un gruppo a rischio aumentato su cui effettuare ulteriori indagini
- Un test di screening negativo non esclude una patologia; un test positivo non la implica
- Esame diagnostico: esame su un paziente sintomatico/a rischio per stabilire se sia presente o meno una patologia
- Un efficace esame diagnostico può non essere un efficace esame di screening

Frequenza delle anomalie cromosomiche alla nascita in funzione dell'età materna



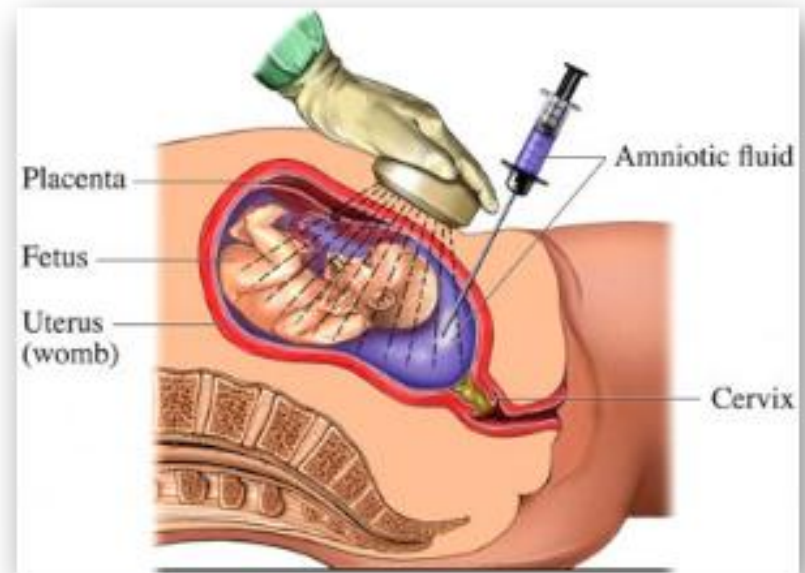
Nascite 1986-1995: donne di età ≥ 35 anni



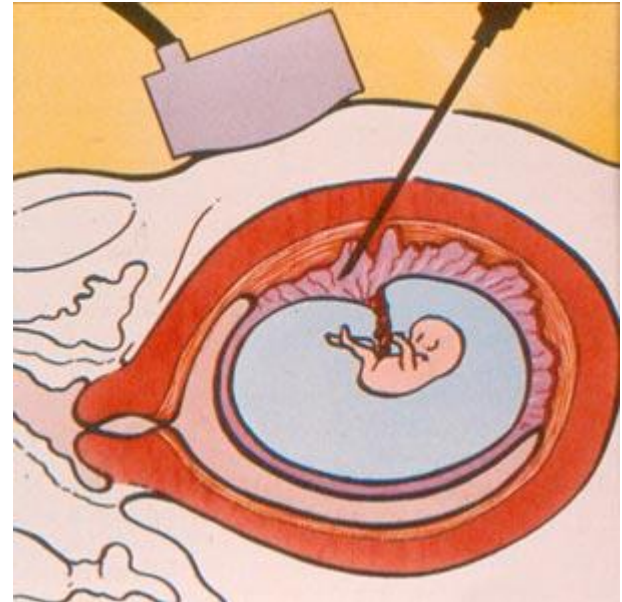
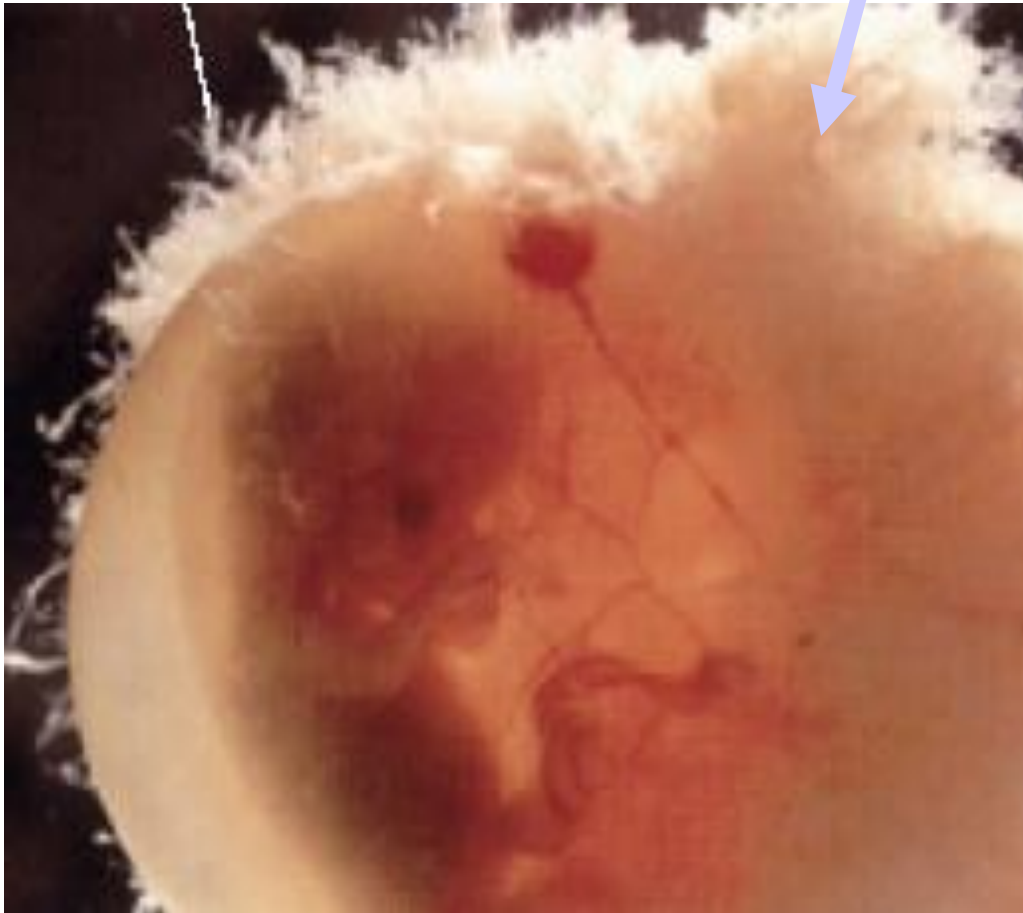
Tecniche invasive di diagnosi prenatale

- **Amniocentesi**
- **Biopsia dei villi coriali (CVS)**
- **(Funicolocentesi)**

Amniocentesi (14 + settimane)



Prelievo dei villi coriali (CVS) (9 + settimane)



Analisi su liquido amniotico/villi coriali

- *Cromosomiche*
 - Esame citogenetico tradizionale
 - FISH (metafasica e interfaseica)
- *Molecolari (CVS)*
- *Infettivologiche (amnio)*
- *Biochimiche*

Amnio/CVS: indicazioni cromosomiche
Decreto 10 settembre 1998
Gazzetta Ufficiale n. 245, 20 ottobre 1998

- Età materna avanzata (35+ anni)
- Precedente figlio con cromosomopatia
- Genitore portatore di cromosomopatia
- Malformazioni evidenziate ecograficamente
- Positività a test di screening
biochimici/ecografici

Rischi amnio/CVS

- Il rischio di aborto è simile per le due procedure e oscilla in diversi studi tra 1:200-1:1600
- Non sono noti altri effetti sfavorevoli se gli esami sono eseguiti in modo appropriato all'epoca giusta (amnio > 14 settimane, CVS > 9 settimane)
- Consigliata immunoprofilassi anti-D per pazienti Rh negative con partner Rh positivo

Fattori che correlano con la presenza di trisomia 21 nel prodotto di concepimento



Fattori biochimici

- AFP
- Estriolo
- hCG
- B-hCG
- PAPP-A

Test combinato per lo screening della anomalie cromosomiche



Età materna +
Traslucenza nucale +
PAPP-A +
B-hCG =
Probabilità di trisomia
21 (1 : ***)
Riconosce il 90% dei
casi con un tasso di
falsi positivi del 5%

Chi deve fare che cosa?

- Fattori di rischio contingenti (precedenti figli affetti, età avanzata): amnio/CVS
- Basso rischio: screening per la quantificazione del rischio
- La scelta è personale e l'adesione non deve essere considerata automatica

Screening delle anomalie congenite

- Tutte le donne in gravidanza dovrebbero fare una ecografia a 20 settimane
- Se ci sono problemi specifici: eco diagnostica e/o amnio/CVS
- E' disponibile una metodica di screening delle anomalie cromosomiche con un alto livello di affidabilità

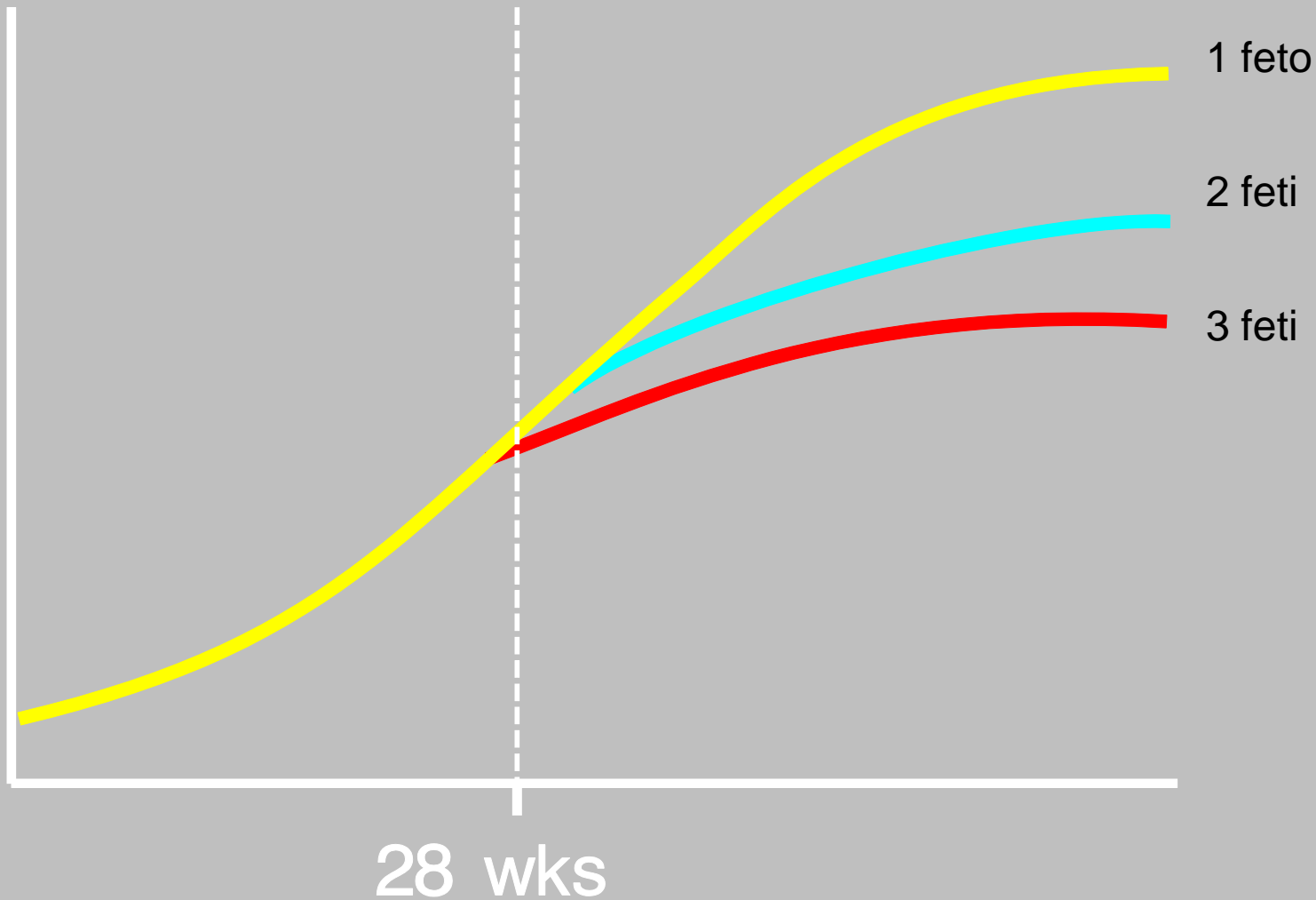
Gravidanze gemellari: premessa

- Frequenza: 1% gravidanza (2% nati) 2%
- Varietà: dizigoti, monozigoti (monocoriali, bicoriali)
- Problematiche: aumentata frequenza di una vasta gamma di patologie che comportano un eccesso di mortalità e morbilità rispetto alle gravidanze singole
- I gemelli sono il 2% dei nati ma sono responsabili del 10% delle morti perinatali e del 20% delle paralisi cerebrali

Complicazioni legate alla gemellarità

- Generali
 - Parti prematuri
 - Restrizione della crescita fetale
 - Complicazioni materne
- Specifiche dei gemelli monocoriali
 - Trasfusione acuta
 - Sindrome da trasfusione fetale cronica
 - Feto acardico

Crescita fetale in rapporto al numero dei feti

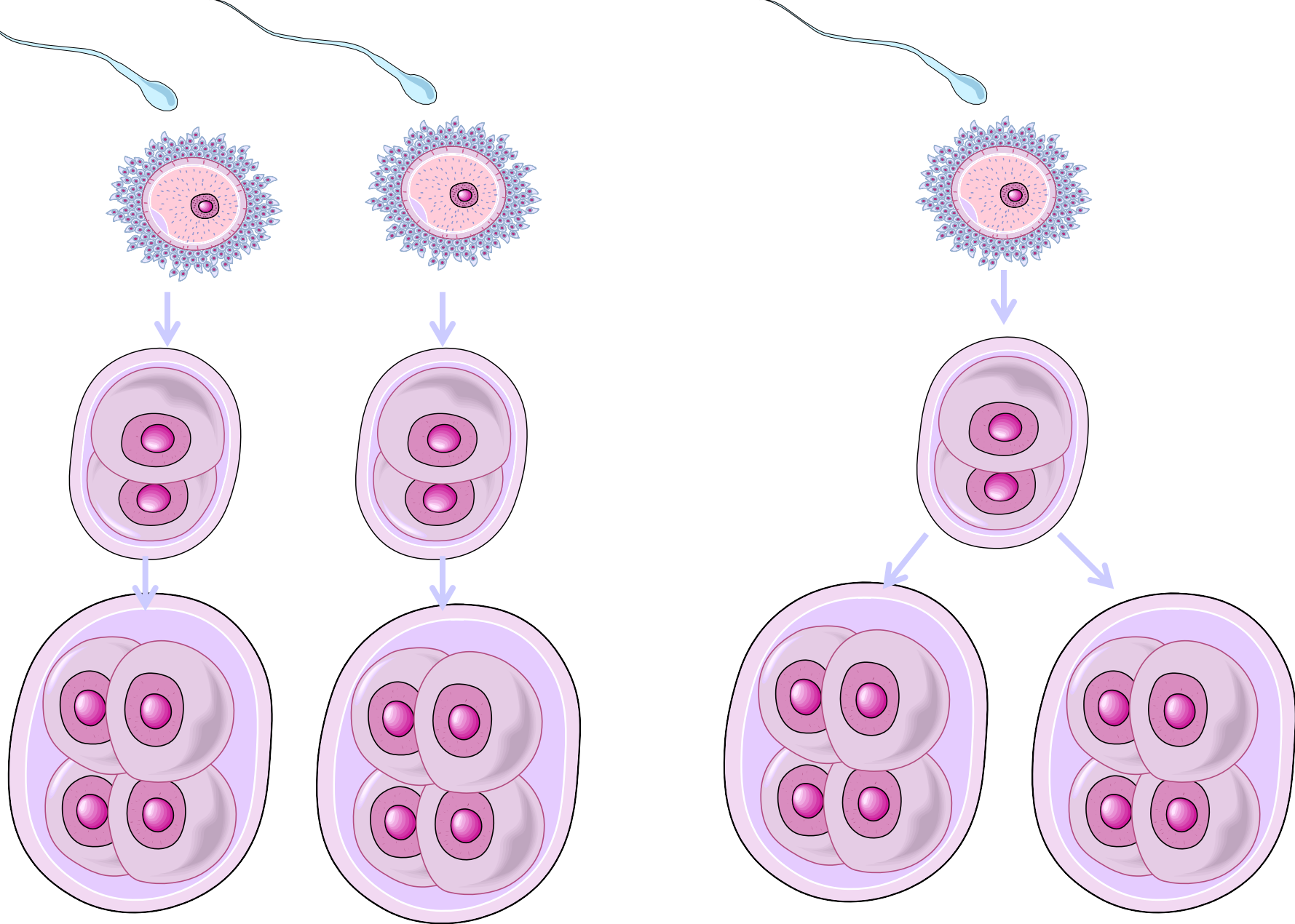


Complicazioni materne legate alle gravidanze multiple

- Aumentata frequenza di:
 - Ipertensione gestazionale
 - Diabete gestazionale
 - Emorragia post-partum

DIZIGOTI (diversi)

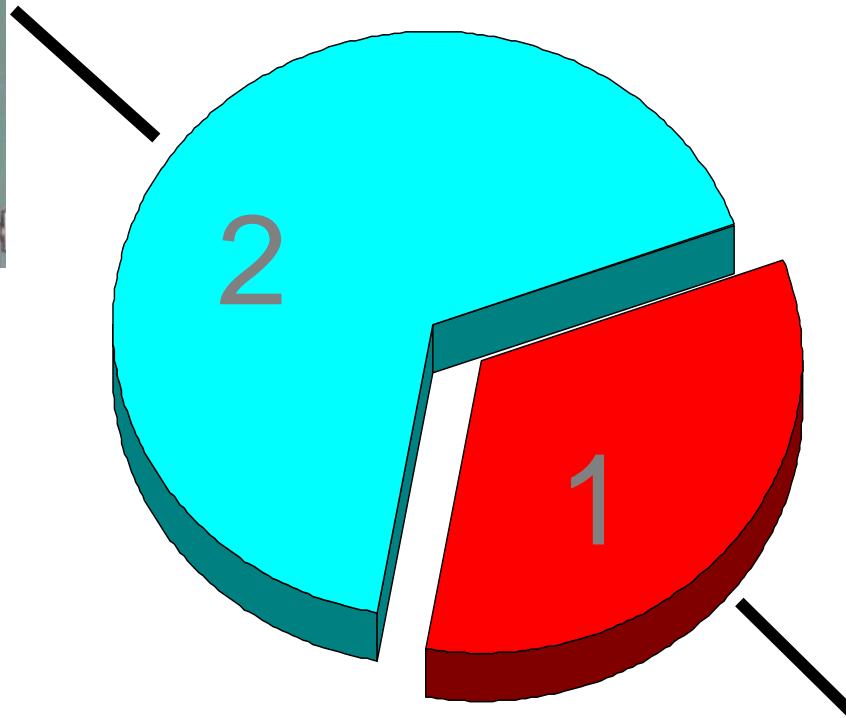
MONOZIGOTI (identici)



Varietà di gemelli: frequenza relativa nel mondo occidentale



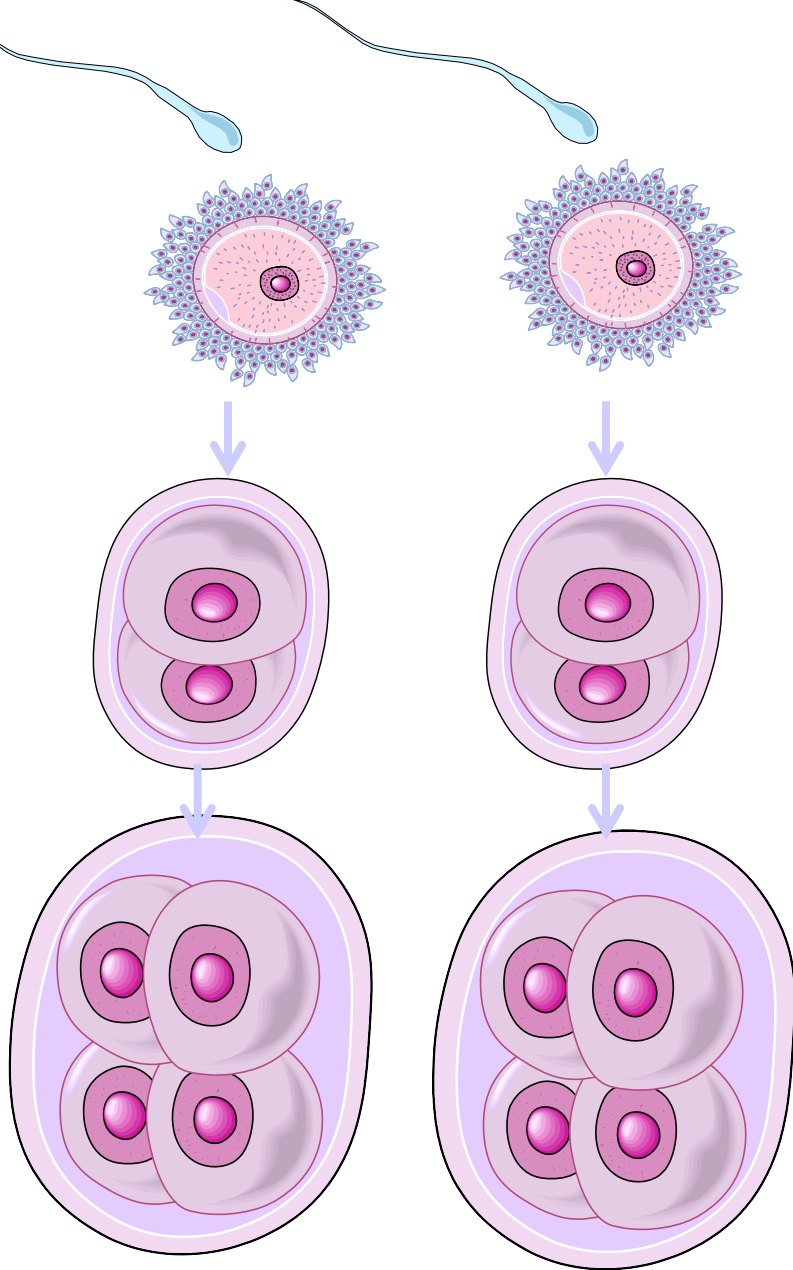
Non identici
(dizigoti)



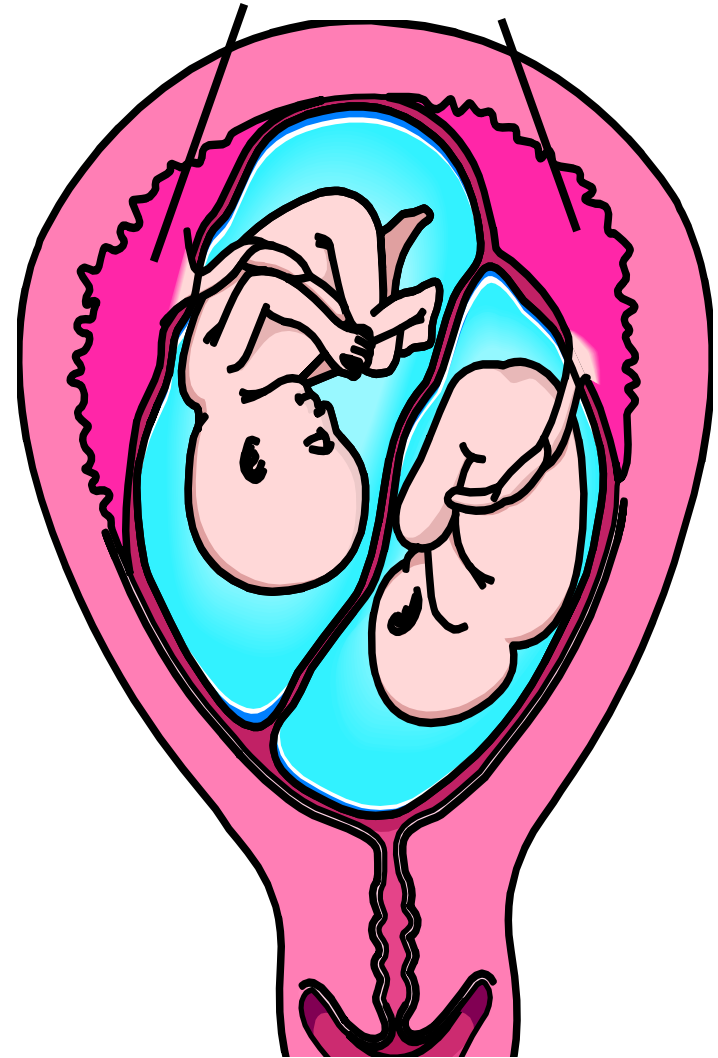
Identici
(monozigoti)



DIZIGOTI (diversi)



2 PLACENTE **BICORIALI**

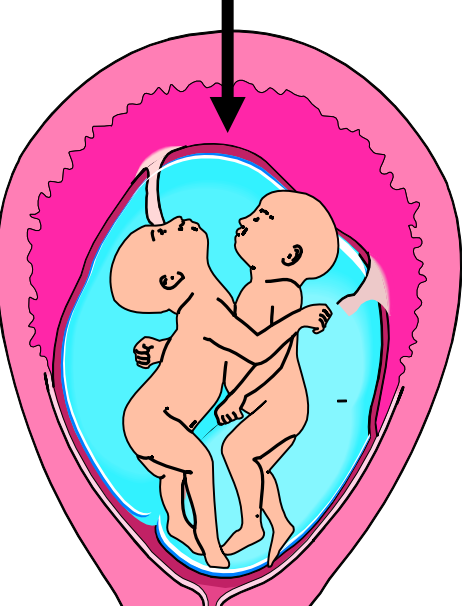
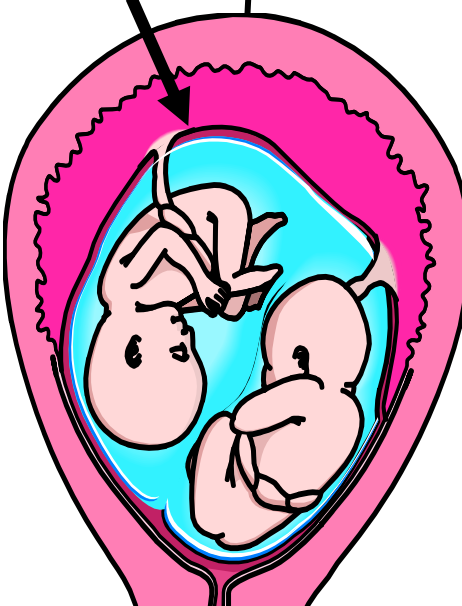
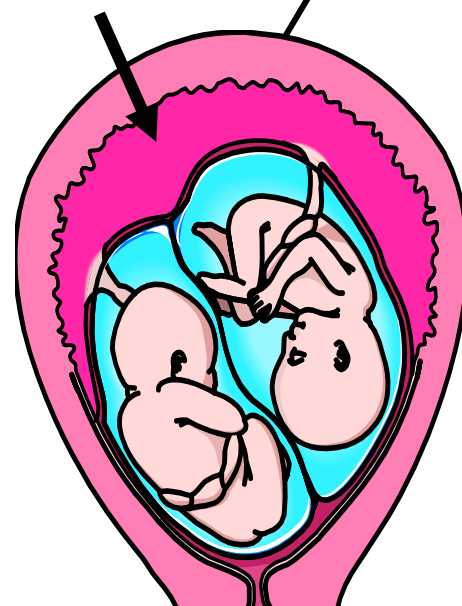
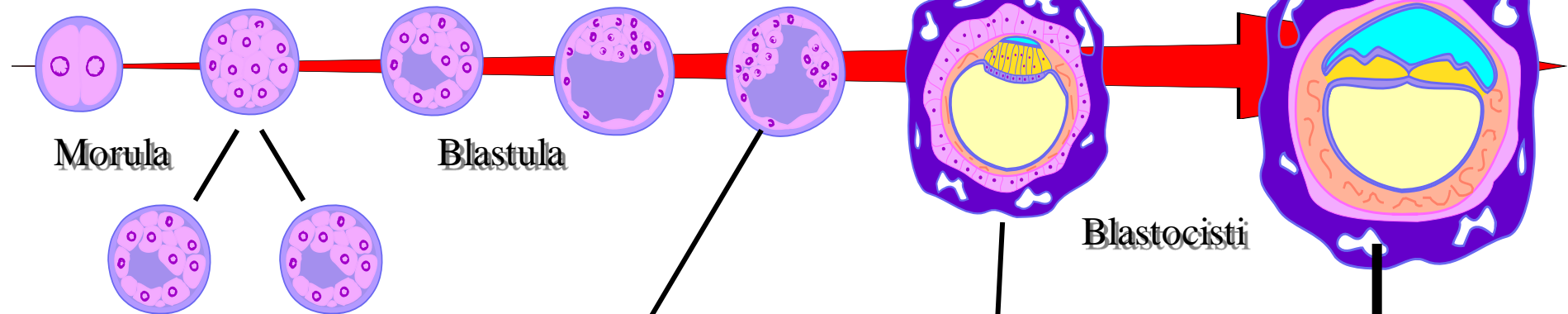


<4 giorni

4-8 giorni

8-13 giorni

>13 giorni



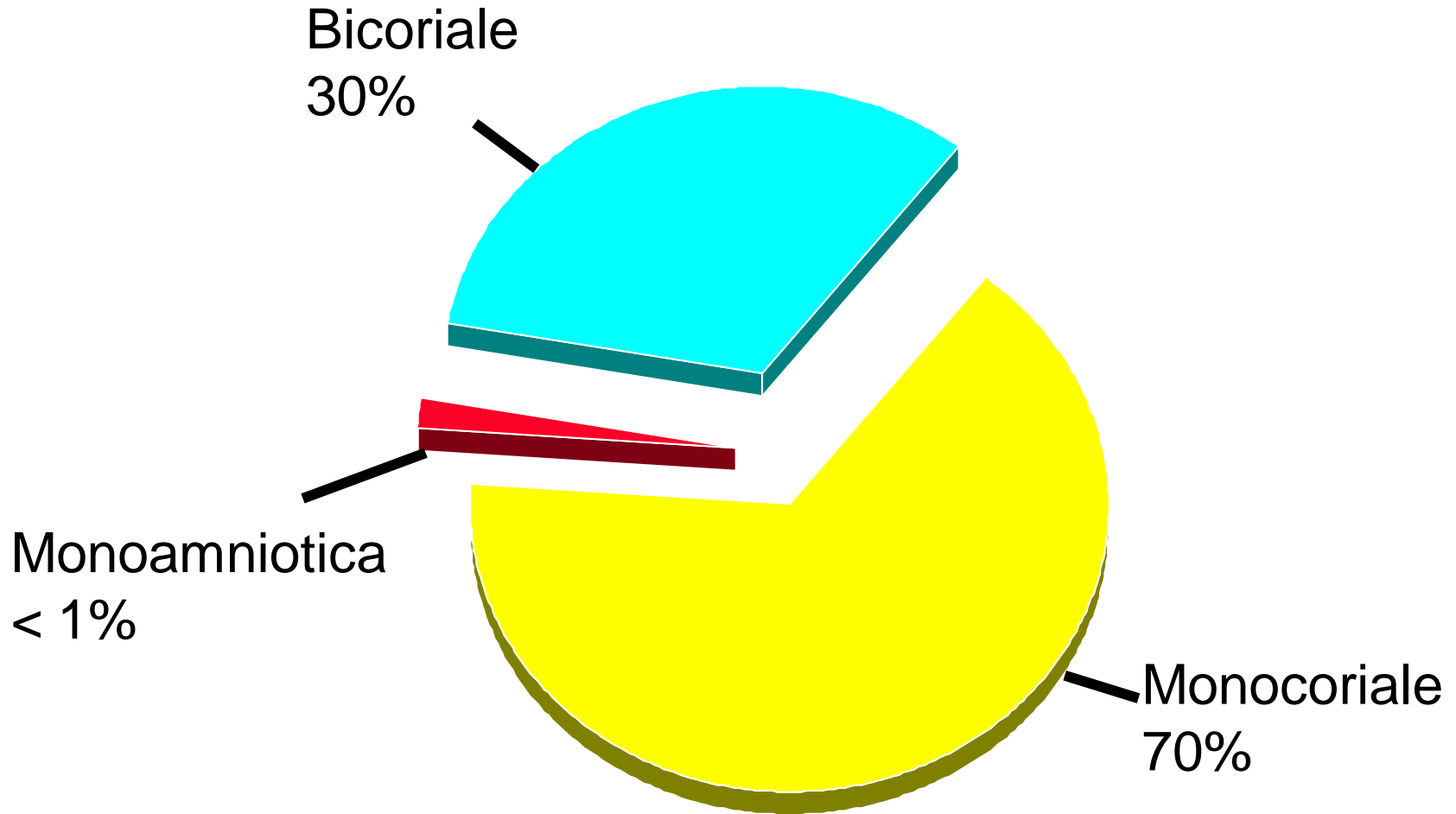
Bicoriali

Monocoriali
biamniotici

Monocoriali
monoamniotici

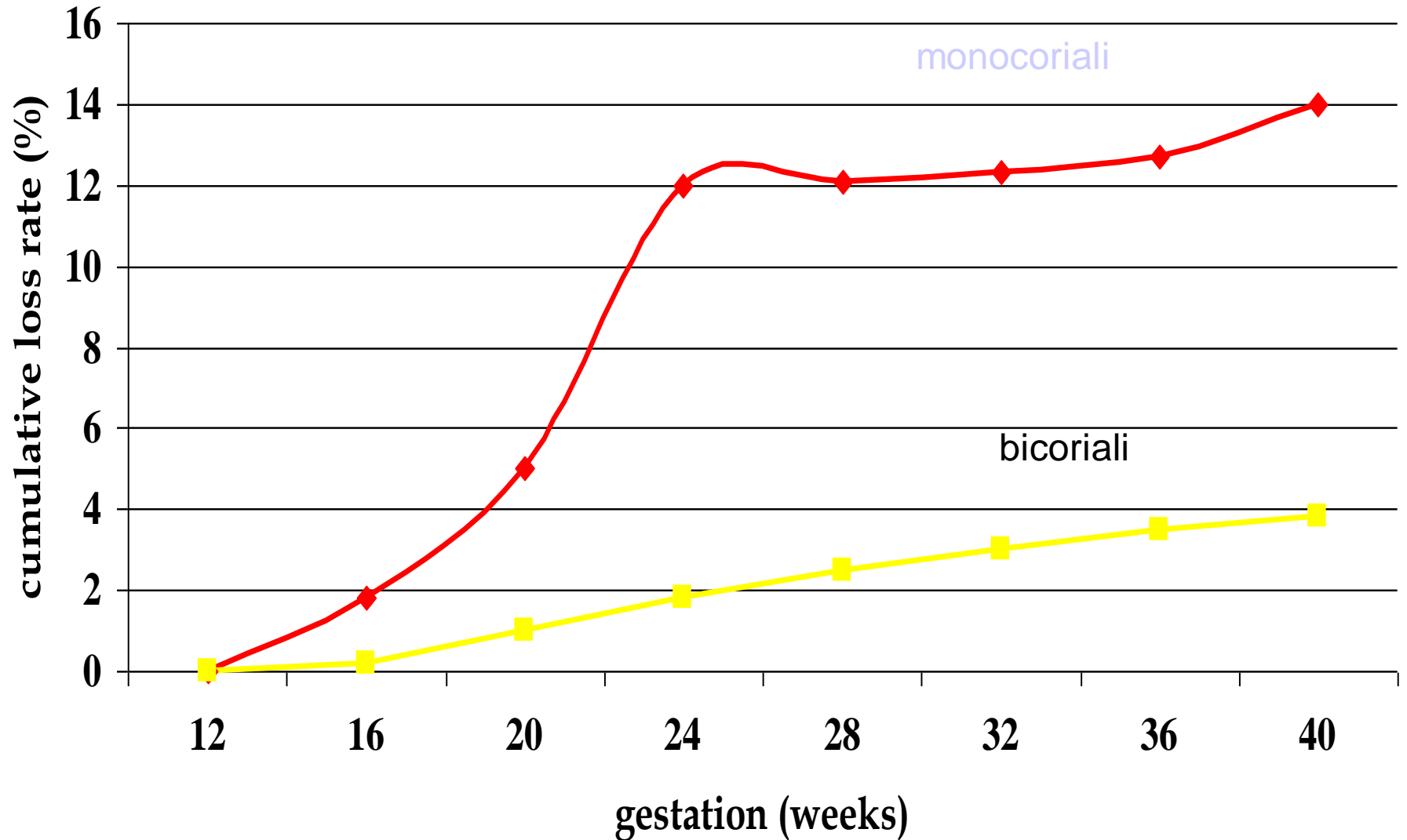
Congiunti

Placentazione nelle gravidanze monozigoti



La mortalità nascosta dei gemelli monocoriali

Sebire et al: Br J Obstet Gynaecol 104:1203, 1997



Controlli clinici e igiene della gravidanza

- Controlli frequenti
- Identificazione precoce della corionicità e controlli specifici
- Astensione precoce dal lavoro
- Supplementazione con ferro
- Controlli clinici e laboratoristici per la insorgenza di ipertensione, anemia, diabete
- Ospedalizzazione precoce/monitoraggio ravvicinato nelle gravidanze plurifetali

Gemelli - sintesi

- 1% di tutte le gravidanze
- Bicoriali e monocoriali
- Incremento delle gravidanze plurigemine per tecniche di PMA
- Rischio aumentato di prematurità
- Gemelli monocoriali a rischio per sindromi da trasfusione
- Gravidanze gemellari richiedono controlli e precauzioni specifiche

